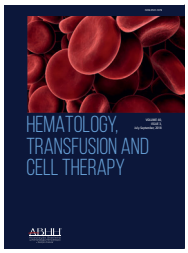
ABHH Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

HEMATOLOGY, TRANSFUSION AND CELL THERAPY

www.rbhh.org



HEMO 2018

HEMATOLOGIA

DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIAS CARENCIAIS E HEMOCROMATOSE

1 ANEMIA GRAVE E GASTRITE NODULAR NA ADOLESCÊNCIA: RELATO DE CASO

Magalhães APS, Souza GRM, Silva JF, Vivas YAV, Grunewald STF, Ferreira AA

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

Introdução: A anemia ferropênica associada a gastrite nodular de antro e a infecção por *H. pylori* foram descritas em 1993 em uma criança sem evidências de sangramentos e sem sintomas gastrointestinais. Desde então outros casos têm sido descritos e várias teorias sobre a patogenia da anemia têm sido postuladas. Os adolescentes são suscetíveis à deficiência de ferro devido à expansão do volume sanguíneo e ao aumento da massa muscular nessa faixa etária, além da perda menstrual nas mulheres. Entretanto, anemia ferropênica sem evidências de sangramento ou de ingesta deficiente pode estar associada a gastrite nodular causada pelo *H. pylori*, respondem ao tratamento somente após a erradicação da bactéria. **Objetivo**: Descrever o caso de uma adolescente com anemia grave secundária a gastrite nodular. **Métodos**: Relato de caso baseado em coleta de dados de prontuário clínico e revisão bibliográfica. **Resultados**: Adolescente de 15 anos, estudante, previamente hígida, internada com anemia grave, sem qualquer evidência de perdas sanguíneas e sem sintomas específicos, exceto aqueles relacionados à síndrome anêmica. Não havia história familiar de anemia. Exames feitos na internação revelaram Hb 3,4 g/dL, VCM 71 fl, HCM 22 pg, ferritina 4 mg/dL, IST 3% e ferro sérico 17 µg/dL. A paciente recebeu transfusão de três concentrados de hemácias e alta hospitalar com prescrição de sulfato ferroso (120 mg de ferro elementar por dia), foi encaminhada ao Serviço de Hematologia da UFJF. No primeiro atendimento, apresentava bom estado geral e nutricional. Relatava dificuldade de concentração e adinamia. Ao exame físico havia palidez intensa e queilite angular. Exames laboratoriais mostravam persistência da anemia ferropênica (Hb 5,9 g/dL, ferro sérico 8 µg/dL, IST 2%). A pesquisa de sangue oculto nas fezes foi negativa em diversas ocasiões. Síndromes de má absorção intestinal, hemólise intravascular e doença celíaca foram excluídas. A colonoscopia resultou normal e a endoscopia digestiva alta revelou gastrite nodular de antro com presença de *H. pylori*. O tratamento foi substituído por ferro parenteral, mas só houve melhoria completa da sintomatologia e normalização do hemograma e dos níveis de ferritina após a erradicação do *H. pylori*. **Discussão**: A gastrite nodular antral é característica da infecção pelo *H. pylori* em crianças e adolescentes. É comum que não haja sintomas gastrointestinais nesses pacientes. A patogênese não é bem compreendida, mas pode estar relacionada à competição da bactéria com o hospedeiro pelo ferro, necessário ao metabolismo de ambos. Essa teoria explicaria a refratariedade ao tratamento com sais ferrosos, uma vez que uma maior disponibilidade de ferro estimularia o crescimento bacteriano. Também já foi sugerido que a presença do *H. pylori* possa provocar sangramentos intermitentes ou ainda causar atrofia gástrica com hipocloridria e prejudicar a absorção de ferro pelo indivíduo. **Conclusão**: O surgimento de anemia ferropênica, principalmente em crianças ou adolescentes, sem evidência de sangramentos, ingesta inadequada ou síndrome de má absorção deve despertar a suspeita de infecção assintomática por *H. pylori*. Diante da falha de resposta à suplementação de ferro, torna-se necessária avaliação endoscópica para investigação da presença de *H. pylori*, assim como a erradicação da bactéria para o tratamento efetivo da anemia.

2 A QUALITATIVE LITERARY REVIEW REGARDING HEPCIDIN AND HEMOCHROMATOSIS

Suplicy PM, Minchillo GM, Aquino GSA, Mauad VAQ, Borducchi DMM

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

Introduction: Hereditary Hemochromatosis (HH) is the most frequent iron overload condition associated with the dysregulation of the iron metabolism and is characterized by the parenchymal deposit of iron in vital organs such as the liver, heart and pancreas. Such condition can occur via a multitude of reasons such as genetic alterations, but for the most part patients suffer from mutations that hamper the functionality of hepcidin. Furthermore, the wide variety of spectrum encompassed by such a condition and its phenotypical presentation, as well as its severity, are largely associated to which gene is mutated. Due to its prevalent nature and its morbimortality, its study is of vital importance to better elucidate the academic and medical community, as well as to provide better treatment and maintenance of patients suffering from such an ailment. **Objective:** Such a study envisions to describe the iron metabolism as a whole in order to establish how it contributes to the development of hereditary hemochromatosis and its progression. **Method:** We searched the PubMed database using "hepcidin" and "hemochromatosis" as keywords. Following the initial search, articles produced in the last 10 years were considered for the peer-review process, which disposed of 3 independent evaluators. The articles selected by the 3 evaluators were then revisited by a fourth independent reviewer who was responsible for the final induction or dismissal of the selected articles. Initially, 13,302 articles were researched; following elimination criteria 82 were ultimately selected for review and 17 were inducted into the composition of this qualitative literary review. **Discussion:** Iron homeostasis is regulated by many waypoints, mostly though, by hepcidin, a hepatic hormone responsible for the negative absorption of iron via the rapid ubiquitination and internalization of ferroportin, the only known cellular iron

1516-8484/© 2018 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

exporter, which is later degraded, therefore reducing the cellular surface expression and iron export. The regulation and synthesis of hepcidin is associated with many factors such as iron serum levels, infection, inflammation, anemia, and alterations in erythropoiesis. Dysregulation of iron homeostasis due to genetic mutations can present itself in many forms and lead to hereditary hemochromatosis, which has an unspecific clinical presentation and is generally asymptomatic in initial stages, but patients can present many symptoms, of which the most common are: arthralgia, lethargy, weakness and impotence. Diagnosis of HH is confirmed via augmented levels of serum ferritin and transferrin saturation, its classification into subtypes being based upon the present genetic alterations. Treatment requires phlebotomy in most cases. **Conclusion:** Hereditary hemochromatosis is a genetically transmitted disease most frequently linked to the HFE gene with a high prevalence, especially amongst European Caucasians, and which has a high systemic impact potential, meaning it can have diverse phenotypical presentations and possibly lead to death if left untreated. The study of such a disease has its value attributed to the knowledge obtained and presented surrounding a condition that has become increasingly understandable due to new scientific advances and discoveries and the fact that it could lead to increased life quality and expectancy for patients, better and more efficient treatment options, as well as a reduction in complications and a better professional approach.

3 SÍNDROME DEMENCIAL EM PACIENTE IDOSO, SECUNDÁRIO A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12, AINDA SEM REPERCUSSÃO NO HEMOGRAMA

Santos ABVD, Barbosa DIS, Lopes SM, Oliveira IP, Macieira NFA, Kunihira BH, Abbes H, Koda DTA, Peixoto RM, Facundo AN

Hospital Municipal Doutor Carmino Caricchio, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de síndrome demencial em idoso, secundária a carência de vitamina B 12, sem repercussões laboratoriais. **Relato de caso**: MLVD, 66 anos, feminino, parda, natural e procedente de Campina Grande (PB), casada, três filhos, costureira, vem trazida por parentes com queixa de esquecimentos recorrentes, hipovolia, inapetência, fadiga, humor deprimido, anedonia e retraimento social. De antecedente pessoal, paciente alegava hipertensão arterial essencial havia 20 anos, em uso de enalapril 20 mg/dia e hidroclorotiazida 25 mg/dia, com bom controle pressórico. Quanto ao miniexame do estado mental (MEEM): OT 4 + OE 4 + MI 3 + AC 0 + ME 2 + Linguagem 1/2/2/0/0/0 = 18/30. Isto é, acertou 18 das 30 questões, o que indica forte indício de demência. A avaliação inicial nos revelou hemograma 12,4 mg/dL de hemoglobina, VCM de 108 fL (VR: 80 a 100 fL) e 3.900 leucócitos (VR: 3.500 a 10.000). Em seguida, foram solicitados ferritina e ferro séricos, dosagem sérica de ácido fólico e de vitamina B12. Os exames estavam dentro da normalidade, exceto a vitamina B12, que estava reduzida (60 pg/mL, VR: 200 a 900 pg/mL). Apresentava função tireoideana normal, tomografia de crânio normal. Fez endoscopia digestiva alta, que revelou gastrite atrófica confirmada por biópsia. Feito diagnóstico de anemia perniciosa e iniciada reposição de vitamina B 12 parenteral. Em um mês de tratamento, a paciente voltou a se alimentar, a reconhecer parentes e a melhorar o humor. O MEEM do retorno: OT 5 + OE 5 + MI 3 + AC 3 + ME 3 + Linguagem 1/2/2/1/1/0 = 26/30. Os exames laboratoriais foram repetidos, houve normalização dos níveis de vitamina B12 e do hemograma. **Discussão**: A deficiência de cobalamina secundária a anemia perniciosa é frequentemente vista em idosos, dados permitem inferir uma prevalência de 50%, haja vista a forte recomendação de que pacientes com quadros demenciais sejam testados rotineiramente com dosagem sérica de vitamina B12. Causas conhecidas de deficiência de vitamina B12 incluem a ausência ou redução no fator intrínseco, como na anemia perniciosa. O achado de anemia macrocítica com hipersegmentação de neutrófilos é característico. Entretanto, a presença de anemia não é, necessariamente, a primeira manifestação da doença e muitos pacientes abrem o quadro neurológico com hemograma normal. Estima-se que 80% a 90% dos pacientes com deficiência de vitamina B 12 desenvolvem alterações neurológicas, se não tratados, são elas desde degeneração da medula espinhal e neuropatia periférica e a alterações do estado mental. Os sintomas psiquiátricos associados à deficiência de vitamina B12 tendem a regredir após a administração terapêutica da vitamina em uma a quatro semanas. **Conclusão**: Apresentamos o caso de uma mulher de 66 anos com pioria cognitiva progressiva, sem alteração nos exames laboratoriais iniciais. Apresentava apenas macrocitose, foi então levada a investigação de deficiência de vitamina B 12. Após o diagnóstico de anemia perniciosa e a reposição vitamínica, a paciente evoluiu com melhoria significativa dos sintomas e recuperação do déficit.

4 INCIDÊNCIA DE ANEMIA EM CRIANÇAS ATENDIDAS POR LABORATÓRIO PRIVADO EM SÃO ROQUE (SP)

Costa DV[a], Ruas CGP[b], Oliveira NA[a], Alencar CS[a,c]

[a] *Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo (IPESSP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Universidade Paulista (UNIP Alphaville), Santana de Parnaíba, SP, Brasil*
[c] *LIM/03, Laboratório de Medicina Laboratorial, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A Organização Mundial da Saúde define anemia como estado em que a concentração de hemoglobina do sangue é anormalmente baixa em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais. A anemia chega a atingir 30% da população mundial, pode chegar a 50% entre as crianças até dois anos, a ferropriva é a mais incidente. **Objetivo**: Analisar a prevalência de anemia em crianças até cinco anos, atendidas pela rede de saúde privada. **Material e métodos**: O levantamento de dados foi feito no Precision Centro de Diagnósticos, laboratório privado, em São Roque (SP). Foram usados dados de hemoglobina e ferritina de todas as crianças até cinco anos atendidas entre janeiro e março de 2016. **Resultados**: Analisamos 519 crianças até cinco anos, 297 meninos e 222 meninas. Entre os meninos a média de hemoglobina foi 12,4 mg/dL ± 1,06, com prevalência de anemia de 9,1%. Entre as meninas encontramos hemoglobina de 12,6 mg/dL ± 0,89 e 4,5% do grupo anêmico. A maior incidência de anemia em ambos os sexos ocorreu entre as crianças até 12 meses, nas quais encontramos 28% dos meninos e 33% das meninas anêmicos. Dos 519 participantes, 263 (51%) tinham dosagem concomitante de hemoglobina e ferritina. Nesse grupo, entre os meninos anêmicos (n = 14) encontramos 50% deles com deficiência de ferro e entre as meninas anêmicas (n = 7) encontramos anemia ferropriva em 13% dos casos. **Conclusão**: Das crianças até cinco anos, 7,1% são anêmicas, com maior prevalência entre as crianças até um ano. A incidência de anemia ferropriva foi de 3%. Quando comparada com as demais causas de anemia, entre os anêmicos, a deficiência de ferro foi responsável por 38% dos casos.

5 ANEMIA HIPOCRÔMICA E MICROCÍTICA COM DIFICULDADE DIAGNÓSTICA

Almeida JP, Roberti MDRF

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

Objetivo: Discutir a dificuldade diagnóstica nos casos raros de anemia microcítica e hipocrômica (AMH). **Material e métodos**: Busca ativa em prontuário e revisão nas bases de dados. **Resultados**: Mulher, 16 anos, referia anemia em tratamento havia três anos com ferro oral, sem resposta. Negava hipermenorreia e sintomas hemorrágicos. Os exames laboratoriais apresentavam hemoglobina: 10,2 g/dL; VCM: 78,1 fL; HCM: 24,6 pg; CHCM: 31,5 g/dL; RDW: 20,7%; ferro: 87 ng/mL; capacidade total de ligação do ferro: 432 mcg/dL; capacidade latente de ligação do ferro: 348 mcg/dL; índice de saturação da transferrina: 19,4%; transferrina: 295 mg/dL; ferritina: 88 ng/mL. A investigação de sangramento no tubo digestivo não evidenciou sangramentos (colonoscopia e endoscopia digestiva alta e transglutaminase tecidual normais); a pesquisa de hemoglobinúria paroxística noturna foi negativa; eletroforese de hemogolobina era normal; hemossiderinúria não detectada; porfirias não detectadas; ceruloplasminemia normal; mielograma normal com ausência de sideroblastos em anel. Fez uso de ferro oral por seis meses com normalização da hemoglobina e dos índices hematimétricos. **Discussão**: A anemia ferropriva é a causa mais comum das anemias, com maior prevalência em mulheres e crianças. A paciente apresenta anemia hipocrômica e microcítica, com perfil de ferro e transferrina normal, sem distúrbios hemorrágicos e exames do trato gastrointestinal sem alterações. Em alguns casos, o ferro funcional não está disponível para os eritroblastos sinteti-

zarem hemoglobina ou o eritroblasto é incapaz de captar ferro da circulação, mas o ferro está acumulado em tecidos ou nas mitocôndrias. O diagnóstico diferencial das AMH é clinicamente importante, uma vez que apresentam causas, tratamento e prognóstico diferentes. Das causas genéticas de carência de ferro para a síntese de hemoglobina, que cursam com anemia microcítica e hipocrômica, devem ser pesquisadas a atransferrinemia hereditária, na qual a herança é, provavelmente, autossômica recessiva, e o diagnóstico pode ser feito através da constatação de grande redução na capacidade de ligação do ferro com a transferrina e redução ou ausência de transferrina plasmática, medida por imunodifusão radial ou imunoeletroforese; aceruloplasminemia congênita, cujo diagnóstico é feito pela redução de cobre sérico, e ausência de ceruloplasmina sérica, além de elevada saturação de transferrina e aumento de ferritina; anemias sideroblásticas congênitas, nas quais a maioria das mutações afeta a ligação da enzima com piridoxal fosfato, etapa fundamental para a formação de ALA usada na síntese do heme; e porfirias, que se manifestam por fotossensibilidade à luz, visível logo na infância, e níveis elevados de protoporfirina IX eritrocitária. **Conclusão**: Apesar de a anemia ferropriva ser a principal causa de anemia, alguns casos raros exigem insistência no diagnóstico. Como não é de fácil acesso o diagnóstico molecular dessas anemias, a dificuldade está na identificação do gene candidato adequado para ser sequenciado nesses pacientes.

6 USO DE ÍNDICES MATEMÁTICOS COMO FERRAMENTA PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIAS MICROCÍTICAS HIPOCRÔMICAS

Mocci CC[a], Junior EB[b], Nascimento PPD[a], Estevão IF[c], Domingos CRB[a]

[a] *Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil*
[c] *Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil*

Avaliar o uso de índices matemáticos, sugeridos na literatura, para a diferenciação entre anemia ferropriva e talassemia beta menor na população brasileira. Foram analisados dados de 71 hemogramas de pacientes com anemia a esclarecer. Avaliamos três grupos: A) 12 indivíduos com diagnóstico de anemia ferropriva; B) 50 indivíduos com diagnóstico de traço beta talassêmico; e C) nove sem diagnóstico para anemias. O perfil hemoglobínico foi obtido por meio de testes laboratoriais clássicos e complementares, inclusive a cromatografia líquida de alta performance (HPLC, Trinity Biotech – Ultra 2, Kit Resolution). Para diferenciar as anemias microcíticas e hipocrômicas foram usados nove índices: Sirdah, Mentzer, Ehsani, England e Fraser, Green and King, Srivastava-Benington, Shine and Lal, além de valores de RDW e RBC. Devido à miscigenação da população brasileira, foi preciso testar vários índices matemáticos, pois foram estabelecidos para populações específicas, nem sempre se aplicam à população brasileira. Para os indivíduos com diagnóstico de traço beta talassêmico confirmado por análise molecular, os testes sugeridos por Srivastava-Benington (48/50 amostras), Green e King (46/50 amostras) e Shine e Lal (49/50 amostras) foram os que apresentaram melhor compatibilidade de resultados, ou seja, os valores obtidos dos índices também sugeriram o perfil de beta talassemia menor para essas amostras. Para as análises de deficiência de ferro, os índices Sirdah (12/12 amostras), Green e King (10/12 amostras), Mentzer (12/12 amostras), Ehsani (12/12 amostras), England e Fraser (12/12 amostras) e os valores de RBC (12/12 amostras) tiveram maior compatibilidade com os resultados obtidos dos hemogramas, também sugeriram anemia ferropriva para as amostras. Esses índices foram os que mais apresentaram compatibilidade com os resultados laboratoriais anteriores dos portadores de traço beta talassêmico e anemia ferropriva, portanto devem ser avaliados em conjunto. Essas anemias são prevalentes na população brasileira, então é necessária uma atuação multidisciplinar para o diagnóstico e tratamento. Muitas vezes o diagnóstico é dependente das análises laboratoriais e, em muitos casos, há a necessidade da uso de metodologias específicas para determinar se esza anemia se deve à deficiência de ferro ou aos diferentes tipos de talassemia. Portanto, o uso de índices matemáticos tem sido atualmente sugerido como uma nova e promissora ferramenta no auxílio da diferenciação entre anemias microcíticas hipocrômicas, o que pode ser de grande ajuda para o direcionamento terapêutico adequado.

7 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA ANEMIA FERROPRIVA EM SÃO CAETANO DO SUL DE 2015 A 2018

Damião SQ, Coutinho AG, Marquez DC, Henrique G, Sacardo GM, Bianchini LP, Fredini LOB, Ferraz AC, Ventura LP

Universidade Municipal de São Caetano do Sul (USCS), São Caetano do Sul, SP, Brasil

Introdução: A deficiência de ferro é o distúrbio nutricional mais prevalente no mundo, compromete adolescentes do sexo feminino, mulheres em idade fértil, gestantes e nutrizes. A Organização Mundial da Saúde estima que entre 1993 e 2005 a prevalência de anemia mundial era de 24,8%. Dados de 2010 mostram que no mundo a prevalência da anemia era de 32,9%, perpetrou mais de 2,2 bilhões de pessoas, a anemia por carência de ferro foi a mais comum. Em estudo feito em 2011, foram identificadas as principais causas de deficiência de ferro, entre elas as gastrointestinais e não gastrointestinais. As primeiras foram reconhecidas como as úlceras pépticas (39-57%); neoplasias; anormalidades vasculares; pólipos gástricos e colônicos; gastrite; esofagites e infecções parasitárias. Com grande significância, encontram-se também as causas não gastrointestinais. Entretanto, não existem no Brasil estudos para estimar de forma consistente a dimensão do problema, o que dificulta a atuação pública. **Objetivo**: Delinear o perfil epidemiológico dos pacientes com diagnóstico de anemia ferropriva que fizeram uso de sacarato de hidróxido férrico endovenoso, comercialmente conhecido como Noripurum®EV, nos Centros de Saúde do Município de São Caetano do Sul, de janeiro de 2015 a maio de 2018. **Material e métodos**: Estudo de natureza descritiva e quantitativa, conduzido em São Caetano do Sul. A amostra do estudo corresponde aos usuários do Sistema Público de Saúde. Foram identificados 263 pacientes, porém desses apenas 187 tinham cadastro no programa e-SUS Atenção Básica (e-SUS AB). As seguintes informações foram coletadas dos prontuários: sexo, idade, causa etiológica da anemia, tempo de acompanhamento da rede pública e tempo de uso do medicamento. **Resultados e discussão**: Foram incluídas no estudo 187 pessoas com diagnóstico de anemia ferropriva, em uso efetivo de sacarato de hidróxido férrico endovenoso. A prevalência foi observada no sexo feminino, representou 145 pacientes (77,71%). A origem etiológica mais frequente foram as de causas gastrointestinais (30,1%), seguidas das de causas ginecológicas (17,2%). A idade média dos pacientes foi de 58 anos, mínima de 15 e máxima de 92. Observa-se predomínio das causas gastrointestinais (30,1%). Desses, as etiologias mais prevalentes foram: gastrite crônica (9,6%), cirurgia bariátrica (8,6%) e gastrectomia (3,7%). O perfil dos pacientes mostrou que dentre as causas ginecológicas ocorria predominância da menorragia, a qual é a principal etiologia entre as estudadas, foi diagnosticada em 11,8% dos pacientes no estudo em questão. Entretanto, devido à falha na construção da história clínica desses pacientes, 79 (42,6%) não apresentavam a origem etiológica expressa. Quanto ao tempo médio de acompanhamento, fora estimado em cinco anos, entre os pacientes que tinham cadastro, 92 (49,5%) não apresentavam consultas de rotina. **Conclusão**: Percebe-se uma alta prevalência da anemia ferropriva em São Caetano do Sul, com predomínio das causas gastrointestinais. Porém, as causas ginecológicas apresentam grande significância no perfil dos pacientes do sexo feminino. Diante da elevada taxa de subnotificação apresentada neste estudo, sugere-se que interfira de forma direta na falta de acompanhamento desses pacientes e dificulte um tratamento eficiente, como também eleva os gastos do município.

8 MUTAÇÕES EM ACERULOPLASMINEMIA REVELAM DIFERENÇAS TECIDO-ESPECÍFICAS NA EXPRESSÃO DE FERROPORTINA E ISOFORMAS DE CERULOPLASMINA

Borges MD[a], Campioni MDP[a], Albuquerque DM[a], Lanaro C[a], Costa FF[a], Fertrin KY[b]

[a] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *University of Washington, Washington, EUA*

Introdução: A aceruloplasminemia é uma doença genética rara causada por mutações no gene CP, que codifica a proteína ceruloplasmina. Essa proteína tem como funções a oxidação do ferro que sai das células e a estabilização da ferroportina na membrana para que esse fluxo ocorra. Alterações na sua função causam acúmulo intracelular de ferro e sobrecarga em órgãos como cérebro, fígado e pâncreas. A ceruloplasmina é produzida pelo fígado em sua isoforma secretada (CP-S) e um

splicing alternativo gera uma isoforma ancorada a glicosilfosfatidilinositol (CP-GPI) à membrana de determinadas células, tais como astrócitos e células imunes em indivíduos saudáveis. Pacientes com aceruloplasminemia apresentam CP-S sérica indetectável, mas não há estudos sobre a CP-GPI em células do sangue periférico desses pacientes. **Objetivo**: Caracterizar a expressão de CP-GPI e de ferroportina em pacientes com aceruloplasminemia e comparar com indivíduo controle. **Material e métodos**: Foram incluídos dois pacientes com aceruloplasminemia com mutações distintas: CP c.2879-1 G>T (mutação tipo *splice site*) e CP c.2756 T>C (mutação tipo missense), ambos com níveis séricos de CP-S indetectável (< 0,02 g/L), e um indivíduo controle (CP *wild-type*). Foram feitas coleta de dados clínicos e laboratoriais e imunofenotipagem de sangue periférico para avaliar a expressão de CP-GPI, de ferroportina e caracterização dos tipos celulares por marcadores de superfície conhecidos (CD45, CD14, CD19, HLA-DR). **Resultados**: Ambos os pacientes apresentavam anemia microcítica hipocrômica, diabetes e hiperferritinemia. A imunofenotipagem mostrou presença de ambas as proteínas apenas em linfócitos B e monócitos. Não houve diferença significativa na expressão de ambas as proteínas entre controle e pacientes nos linfócitos. Nos monócitos, houve redução acentuada da expressão de CP-GPI e ferroportina com a mutação CP c.2756 T>C. Em contraste, a mutação CP c.2879-1 G>T resultou em níveis semelhantes aos do controle. **Discussão**: Mutações germinativas do gene CP causam CP-S indetectável, mas a CP-GPI se mantém preservada nas células do paciente com a mutação CP c.2879-1 G>T. Além disso, a redução simultânea da CP-GPI e ferroportina em monócitos na mutação CP c.2756 T>C apoia estudos anteriores que afirmam que a ferroportina necessita da expressão de CP-GPI para ser estável. Isso sugere que o tipo de mutação influencia na expressão celular, pois a mutação CP c.2879-1 G>T não impede que a CP-GPI estabilize a ferroportina nos monócitos. A preservação da CP-GPI nos linfócitos B em ambos os casos apoia a ideia de que a expressão das isoformas de ceruloplasmina é específica para cada tipo celular (hepatócito, linfócito B e monócito) e que a expressão de CP-GPI é regulada diferentemente entre monócitos e linfócitos. Notou-se que no paciente portador da mutação CP c.2756 T>C a anemia e microcitose eram discretamente mais acentuadas e podem resultar de uma menor atividade de ferroportina em macrófagos na medula, em analogia com o observado nos monócitos. **Conclusão**: Este trabalho demonstra pela primeira vez que na aceruloplasminemia, apesar de as mutações serem germinativas, pode haver expressão normal de CP-GPI em células do sangue periférico e que essa expressão é tecido-específica, resulta em níveis variáveis de expressão de ferroportina em monócitos. Isso pode ter implicações na heterogeneidade de expressão clínica da doença e sugere papéis distintos dessa proteína nos diferentes tipos celulares.

9 ALTERAÇÕES CLÍNICAS, LABORATORIAIS E GENÉTICAS EM INDIVÍDUOS COM FERRITINA ELEVADA DE UM SERVIÇO PRIVADO DE HEMATOLOGIA

Soares TCM[a,b,c], Teles LF[a,b], Urias EVR[a], Goncalves AMS[b], Urias CR[a], Soares FM[c], Cangussu LML[a]

[a] *Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Montes Claros, MG, Brasil*
[b] *Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Montes Claros, MG, Brasil*
[c] *Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros (FIP-MOC), Montes Claros, MG, Brasil*

Objetivo: Analisar as alterações clínico-laboratoriais e genéticas em indivíduos com ferritina sérica elevada. **Material e métodos**: Estudo transversal descritivo que usou como fonte de dados os prontuários de pacientes com ferritina elevada atendidos em uma clínica especializada em hematologia em Montes Claros (MG). **Resultados**: Foram avaliados 47 indivíduos com ferritina elevada: 44/47 (94%) eram do sexo masculino e apenas 3/47 (6%) do feminino. A ferritina encontrava-se entre 320 e 2.000 µg/L, em 21/47 (45%) estava acima de 1.000 µg/L e o índice de saturação da transferrina estava maior do que 45% em 25/47 (53%). A idade desses indivíduos variou de 32 a 73 anos. Dos indivíduos analisados, 9/47 (19%) apresentavam etilismo crônico. Outros parâmetros laboratoriais foram: hiperglicemia 10/47 (21%), colesterol LDL elevado 15/47 (32%), hipertrigliceridemia 22/47 (47%), GGT e ALT elevadas 13/47 (28%) e PCR de alta sensibilidade elevada 20/47 (42%). As sorologias para as hepatites B e C estavam não reagentes. A pesquisa genética para hemocromatose hereditária apresentou genótipo HFE forma heterozigótica (C282Y ou H63D) em 21/47 (45%) e a forma homozigótica mutante em 4/47 (8%). O exame de ressonância magnética para avaliar a sobrecarga de ferro hepática evidenciou sobrecarga de ferro em 43/47 (91%); 28/47 (60%) apresentavam sobrecarga leve, 10/47 (21%) sobrecarga moderada e 5/47 (11%) sobrecarga acentuada, conforme a classificação de Gandon et al. Todos os indivíduos que revelaram mutações no gene HFE apresentaram algum grau de sobrecarga de ferro. **Discussão**: A ferritina é um instrumento valioso para o clínico, tanto para a avaliação de condições comuns, como anemia ferropriva, como para avaliação da sobrecarga de ferro hereditária e adquirida. Os níveis elevados de ferritina sérica podem ser um indício de patologias hepáticas, autoimunes, inflamatórias ou neoplásicas. A sobrecarga de ferro é uma condição clínico-laboratorial caracterizada pelos níveis elevados de ferritina e depósito anormal de ferro em diversos órgãos como fígado, medula óssea, pâncreas, coração, glândulas e sistema nervoso. A hemocromatose hereditária é causada por diversas mutações, as mais frequentes são ligadas ao gene HFE (C282Y e H63D) e a sobrecarga de ferro secundária. A avaliação da concentração de ferro hepático é feita de forma invasiva por biópsia hepática ou não invasiva com o uso da ressonância magnética (MRI) quantitativa (T2*) ou a susceptometria biomagnética do fígado. No caso da MRI, a sobrecarga de ferro é classificada, conforme o método de Gandon et al., em leve, moderada e acentuada. No presente estudo, apesar de ter identificado genótipo mutante HFE em apenas 53% dos indivíduos, a sobrecarga de ferro estava presente em 91%, infere-se que outras possíveis causas estariam relacionadas à sobrecarga de ferro, como as inflamatórias, alterações hepáticas e dislipidemia evidenciadas. **Conclusão**: Os resultados demonstram a importância da investigação cuidadosa das causas de ferritina elevada. A ferritina elevada e a sobrecarga de ferro estão ligadas à doença arterial coronariana, a malignidades e a resultados ruins após o transplante de células-tronco. Os médicos podem deixar de identificar um diagnóstico potencialmente importante por não conhecer todas as causas de ferritina elevada e as frequências relativas dessas diferentes causas.

10 AVALIAÇÃO COMPARATIVA DA RESPOSTA À TERAPÊUTICA COM DOIS COMPOSTOS DE FERRO EM MULHERES COM ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO

Andrade AFD, Paes JDP, Cliquet DB, Cliquet MG

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

Introdução: Anemia é a diminuição da taxa de hemoglobina abaixo de 13 g/dL para homens, 12 g/dL para mulheres adultas e 11 g/dL para gestantes e crianças de seis meses a seis anos (OMS). De maneira geral, as mulheres (25% a 30% durante a vida reprodutiva) tendem a apresentar menores reservas de ferro e 10% a 15% apresentam anemia. Para o tratamento, os sais ferrosos são os mais comumente usados e são também os fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Apesar disso, há desvantagens por causa de sua interação com alimentos e substâncias que impedem sua absorção, além de efeitos colaterais. Os aspectos relacionados com a baixa adesão ao tratamento devido aos efeitos colaterais desse mineral têm sido relatados como um grande desafio ainda a ser superado no controle dessa importante carência. Uma possível alternativa são os compostos aminoquelados, que atravessam a barreira gástrica sem irritar a mucosa ou sofrer inativação pelos alimentos. **Objetivo**: Avaliar a resposta ao tratamento de anemia por deficiência de ferro em mulheres em idade fértil que fazem uso de ferro disponível no SUS (sulfato ferroso) em comparação com o bisglicinato ferroso. **Material e métodos**: A pesquisa foi desenvolvida a partir da avaliação de 18 pacientes do sexo feminino em idade fértil, rejeitadas por anemia ao tentar doar sangue. Essas pacientes foram aleatoriamente distribuídas em dois grupos: Grupo I - tratamento com sulfato ferroso 80 mg/dia (oito) e Grupo II - tratamento com bisglicinato ferroso 28 mg/dia (10), por 60 dias consecutivos. Foram analisados os níveis de hemoglobina, VCM e ferritina antes do início do tratamento e após 60 dias. As pacientes foram ainda perguntadas quanto à apresentação de efeitos colaterais. **Resultados**: No grupo I, ao se comparem os níveis de HB iniciais com os observados após 60 dias, não houve melhoria estatisticamente significante (p = 0,1969). O VCM também não teve incremento significante (p = 0,2231), assim como o nível de ferritina (p = 0,1353). No grupo II, observou-se melhoria estatisticamente significante nos níveis de Hb (p = 0,001), do VCM (p = 0,0009) e da ferritina (p = 0,0439). Quanto à frequência e ao grau de eventos adversos, observa-

mos que no grupo II foi menor a ocorrência de efeitos colaterais, ou seja, apenas três (30%) pacientes relataram algum evento, todos leves, enquanto que no grupo I quatro (50%) apresentaram algum efeito colateral, três deles eventos considerados importantes (diarreia, reações alérgicas, intolerância ao fármaco, sabor extremamente ruim, epigastralgias). Além disso, alguns pacientes foram excluídos da amostra pois descontinuaram o tratamento em decorrência de toxicidade do sulfato ferroso. **Discussão**: Este trabalho chegou a conclusões semelhantes às encontradas na literatura. Em geral, os dois compostos têm eficácia semelhante, mas a intolerância ao sulfato ferroso pode levar a resultados inferiores pela frequente interrupção do tratamento. Possivelmente, os resultados observados em nosso estudo decorrem da dessa intolerância e eventual menor adesão ao tratamento. **Conclusão**: O ferro bisglicinato quelato foi mais eficaz na correção da anemia e apresentou menos efeitos colaterais do que o sulfato ferroso.

11 ANEMIA PERNICIOSA EM ADULTOS JOVENS NO ESTADO DO CEARÁ: CONTRAPONTO COM A CASUÍSTICA INTERNACIONAL

Filho FET[a], Silva HF[b], Pontes IL[a], Souza GPMAE[a], Catarina PEM[a], Veloso AFH[a], Sousa DU[a], Sousa LL[a], Britto DG[a], Frota GM[a]

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

Objetivo: Descrever o perfil populacional de pacientes adultos jovens com anemia perniciosa e comparar com as variáveis descritivas populacionais internacionais. **Material e métodos**: Estudo transversal quantitativo desenvolvido com os pacientes acompanhados no Ambulatório de Hematologia no Hospital Geral Dr César Cals de Oliveira de 2009 a 2017. No presente estudo, foram considerados adultos jovens pacientes entre 20 e 40 anos. **Resultados**: Com o n = 40, obtivemos que dos pacientes acima de 60 anos, 66% tinham os dois anticorpos positivos, 22% apenas anticorpo antifator intrínseco (anti-FI) e 12% apenas anticorpo anticélulas parietais (anti-CPa). No grupo de pacientes com menos de 60 anos, 42,2% tinham os dois anticorpos positivos, 25,8% apenas anti-Fi e 29% apenas anti-CPa. Existe, desse modo, uma associação de risco entre a idade acima de 60 anos e a positividade do anticorpo antifator intrínseco (RR = 0,8; IC = 0,6-0,9; p valor < 0,005). **Discussão**: Os dados encontrados no presente estudo têm algumas semelhanças com aqueles de séries internacionais, todavia há muito mais divergências do que se esperava. No tocante ao anti-Fi, se manteve a tendência de aumento em sua incidência com a progressão da doença, todavia sua positividade sempre foi superior àquela encontrada em outros estudos, se manteve positivo em mais de 70% dos casos e alcançou quase 90% de positividade nos pacientes com mais de 60 anos. No que se refere ao anti-CPa, houve a maior incidência inicial esperada para pacientes mais jovens e que, provavelmente, se encontram em estágios mais iniciais da AP, todavia não houve a diminuição esperada em sua incidência com o avançar da doença pela destruição das células parietais, na verdade ela aumentou de 74% para 78%. **Conclusão**: No presente estudo pacientes com mais de 60 anos tiveram 1,2 vez mais risco de ter anti-FI positivo do que aqueles abaixo de 60 anos.

12 FREQUÊNCIA DE ANEMIA FERROPRIVA EM IDOSOS

Arruda ABL, Monteiro SG, Silva FIC, Quirino GJG, Oliveira VM, Júnior DCC, Morais SC, Sales LA, Carvalho GSG, Sousa FMT

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

Introdução: A anemia é um problema hematológico comum no idoso, está associada com o agravamento de doenças já existentes, como o aumento do risco de morbidade, além de gerar maior uso de serviços hospitalares. **Objetivo:** Pesquisar a frequência de anemia ferropriva em idosos usuários do Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT). Foi feito estudo retrospectivo e descritivo com a análise de laudos de usuários atendidos no LACT, pertencente à Universidade Federal do Ceará. O estudo avaliou 1.191 exames dos usuários, atendidos de janeiro a junho de 2017, no LACT. As variáveis analisadas foram: gênero, idade, os dados hematológicos (hemoglobina, hematócrito, número de hemácias, VCM, HCM, CHCM) e bioquímicos: ferritina, ferro sérico, capacidade de ligação do ferro e índice de saturação de transferrina (INST). Os dados foram coletados a partir de relatórios fornecidos pelo sistema Esmeralda Visual V 70.8 e analisados estatisticamente com o programa Microsoft Excel 2013. O projeto foi aprovado com número do parecer 2.648.096 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará. Foram estudados 520 idosos, 336 mulheres e 184 homens, de 60 a 90 anos. Com relação à dosagem de hemoglobina, 129 (24,8%) idosos tinham anemia, ocorreu no gênero masculino em 62% dos casos e nas mulheres em 38%. A idade que predominou no grupo total (28,5%), como também nos idosos com anemia, foi de 65 a 70 anos (24%). Com relação à intensidade, o grau de anemia que predominou foi o do tipo leve. Com base nos valores de ferro, ferritina e INST dos idosos anêmicos, a anemia ferropriva ocorreu em dois (1,55%) idosos, 50% eram do gênero masculino e 50% do feminino, 100% tinham mais de 80 anos e cor da pele morena/parda. A anemia ferropriva era predominantemente de intensidade moderada (100%). Apesar de o trabalho ter mostrado baixa frequência de anemia ferropriva entre os idosos, essa não deve ser negligenciada, pois pode estar associada a infecções recorrentes, acidente vascular cerebral, demência, diminuição da autonomia e aumento da mortalidade. O diagnóstico precoce é importante para melhorar a qualidade de vida dessa parcela populacional.

13 FREQUÊNCIA DE ANEMIA FERROPRIVA EM ADULTOS DE 21 A 59 ANOS

Arruda ABL, Monteiro SG, Lemes RPG, Távora NM, Rodrigues TC, Lima CDN, Sales LA, Sampaio NF, Gomes JO, Sousa FMT

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

Introdução: A anemia por deficiência de ferro é considerada uma condição com maior prevalência no mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em desenvolvidos, é problema de saúde pública, pois provoca cansaço, fraqueza muscular, apatia, irritabilidade, dificuldade nas atividades diárias e diminuição da imunidade, da libido e da fertilidade. **Objetivo**: Verificar a frequência de anemia ferropriva entre os usuários adultos de um laboratório de análises clínicas. **Material e métodos**: O estudo foi do tipo retrospectivo, descritivo, com abordagem quantitativa, e foi feito em um laboratório público de Fortaleza (CE). O estudo avaliou 1.191 exames dos usuários atendidos de janeiro a junho de 2017, no referido laboratório, e as variáveis analisadas foram: gênero, idade, os dados do hemograma, as dosagens de ferro e ferritina e o cálculo do índice de saturação da transferrina. Os dados foram coletados a partir de relatórios fornecidos pelo sistema Esmeralda Visual V 70.8 e analisados estatisticamente com o programa Microsoft Excel 2013. O projeto foi aprovado com número do parecer 2.648.096 pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará. **Resultados:** Dos 1.191 exames avaliados, 555 pertenciam a indivíduos adultos, 342 mulheres e 213 homens, de 21 a 59 anos. A anemia, segundo o valor da hemoglobina, estava presente em 57 (10,3%) pessoas, a faixa etária mais acometida foi de 45 a 50 anos nas mulheres e de 55 a 60 anos nos homens. A anemia era de intensidade discreta nos homens e moderada nas mulheres. Ao analisar os usuários com anemia, segundo as dosagens de ferro e ferritina e o índice de saturação da transferrina, foi visto que anemia ferropriva estava presente em três (5,2%) pessoas, todas do gênero feminino (100%), de cor parda (100%) e na faixa de 45 a 60 anos (100%). **Discussão**: É sabido que nas mulheres adultas de meia-idade a principal causa de anemia ferropriva são as perdas sanguíneas ocasionadas por sangramento uterino disfuncional, decorrentes de pólipos e miomas uterinos, porém outras causas podem estar associadas, como a má absorção do ferro e uma alimentação rica em carboidratos. **Conclusão**: Ocorreu uma frequência moderada de anemia ferropriva. É importante o conhecimento da etiologia dessa enfermidade, para estabelecer um tratamento adequado e diminuir o impacto negativo da anemia sobre esses indivíduos.

14 ANEMIAS AND IMMATURE RETICULOCYTE FRACTION

Souza MC[a], Sutana VL[a,b], Batista TR[a], Carvalho MDG[a,c], Rios DRA[a]

[a] *Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), São João del-Rei, MG, Brazil*
[b] *Hemonúcleo Regional de Divinópolis, Fundação Hemominas, Divinópolis, MG, Brazil*
[c] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*

Objective: The aim of this review was to evaluate the importance of hematological parameter fraction of immature reticulocytes (IRF) in the diagnosis of anemias. **Methods:** Three authors carried out the

searches in MEDLINE, LILACS (SciELO) and Web of Science in September and October 2016, using the keywords "immature reticulocyte fraction; iron deficiency anemia; microcytic anemia; anemia of chronic disease; thalassemia, hemolytic anemia". **Results:** Fifteen studies were included in this review. IRF has been shown to be an important tool in the early diagnosis of iron deficiency anemia. Moreover, it has also been shown to be a good parameter for the differential diagnosis of anemias, since a considerable number of studies showed significant differences in the IRF values in patients with iron deficiency anemia and thalassemic trait, hereditary spherocytosis, and other hemolytic anemias, and hemoglobinopathies SS and SC. **Discussion:** The early and differential diagnosis of anemias is fundamental for success in the treatment and avoidance of complications. Devices capable of counting blood cells have evolved over the last 20 years and new hematological parameters, such as the IRF, tend to become standard in clinical practice. This new parameter indicates the less mature reticulocytes that contain a large amount of RNA, showing itself to be an important parameter to assess the bone marrow activity in real time. The studies analyzed in this review showed that the evaluation of the IRF assists in the differential diagnosis of anemias, showing more efficiency in iron deficiency anemia on its severe and moderate forms and in hemolytic anemias of greater intensity, such as anemia by deficiency of G6PD and severe hereditary spherocytosis. Moreover, it is an early marker for iron deficiency anemia, since it increases gradually as the iron supplies decrease. The evaluation of IRF can present advantages in comparison to other parameters of differentiation of anemias due to the precocity with which the information is obtained, and for being a fast method. However, although there are studies being published on the subject since 1997, limitations still exist, such as the lack of reference values both for healthy individuals and for individuals with different anemias (reference values vary among researchers), making it difficult to use this parameter in clinical practice. Moreover, there is a need for standardization of this parameter among the various hematological analyzers, since some of them express the maturity of reticulocytes in IRF, others in reticulocyte maturity index (RMI), and some only in the percentage of high fluorescence reticulocytes (HFR). Although all parameters are capable of reflecting bone marrow activity, they are obtained differently, which may compromise the comparability of the results. **Conclusion:** This review showed that IRF may be a good parameter for the differential diagnosis of anemias; however, there is still a long way to go before the IRF can be used in clinical practice, such as establishing reference values and standardization of the methodologies used by hematological analyzers and how to express the results.

15 FREQUÊNCIA DE ANEMIA EM CRIANÇAS, ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS

Arruda ABL, Monteiro SG, Lemes RPG, Gomes JO, Sales LA, Pereira PIO, Távora NM, Lima CDN, Maia AE, Sousa FMT

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

Introdução: A anemia é definida como uma condição na qual há diminuição do nível de hemoglobina sérica, abaixo do parâmetro de referência para determinada idade, gênero e altitude. De acordo com o Fundo das Nações Unidas para a Criança e Adolescente, 90% de todos os tipos de anemia no mundo são devido à deficiência de ferro. **Objetivo**: Verificar a frequência de anemia entre os usuários menores de 21 anos, atendidos no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Universidade Federal do Ceará, em Fortaleza. **Material e métodos**: Foi feito um estudo retrospectivo e descritivo que avaliou os 116 exames de usuários do LACT, atendidos de janeiro a junho de 2017, e as variáveis analisadas foram: gênero, idade e dados hematológicos (número de hemácias, hemoglobina, hematócrito e o índices hematimétricos: VCM, HCM, CHCM). Os dados foram analisados estatisticamente com o programa Microsoft Excel 2013 e o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, com número do parecer 2.648.096. **Resultados**: Dos 116 usuários com menos de 21 anos, 36 (31%) correspondiam às crianças na faixa de um a 12 anos, 46 (40%) eram adolescentes (12 a 18 anos) e 34 (29%) adultos jovens (18 a 21 anos). Desses, 12 (10,3%) tinham anemia, cinco (4,3%) crianças, cinco (4,3%) adolescentes e dois (1,7%) adultos jovens. Nas crianças anêmicas, 60% eram do gênero feminino; nos adolescentes anêmicos, 100% eram do gênero masculino e nos adultos jovens a anemia estava presente em 50% das mulheres e 50% dos homens. Com relação à intensidade da anemia, em todas as faixas etárias, predominou a anemia de grau leve e o tipo morfológico predominante foi anemia normocítica e normocrômica. **Discussão**: Sabe-se que na infância, normalmente, os fatores que predispõem à anemia são: a curta duração do aleitamento materno, a introdução tardia de alimentos ricos em ferro e a presença de parasitoses. No adolescente, principalmente no sexo masculino, a principal causa de anemia é a deficiência de ferro, devido ao aumento da demanda durante o crescimento acelerado do organismo, enquanto no adulto jovem a irregularidade menstrual e a alimentação inadequada são os fatores principais associados à causa da anemia. **Conclusão**: Verificou-se que ocorreu uma moderada frequência de anemia e esse dado é preocupante, devido às graves consequências, principalmente na infância. Exames específicos, como as dosagens de ferro, ferritina, vitamina B12 e ácido fólico, entre outros, devem ser feitos para estabelecer a etiologia da anemia e consequentemente determinar o tratamento mais adequado.

16 ANEMIA MEGALOBLÁSTICA POR DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 TENDO COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL SÍNDROME CORONARIANA AGUDA (SCA): RELATO DE CASO

Gomes BN, Aragão RMC, Brito AS, Fernandes AS, Texeira MMP, Mendes LHP, Morais MMM, Costa LTF, Botelho LFB

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

Objetivo: Relatar o caso clínico de um paciente com síndrome coronariana aguda (SCA) que teve uma anemia megaloblástica por deficiência da vitamina B12 grave e elevados níveis de homocisteína como fatores contribuintes. **Material e métodos**: Estudo de caso do tipo observacional descritivo, feito a partir da análise do seguimento clínico do paciente e de exames laboratoriais e de imagem, documentados em seu prontuário. **Resultados**: AM, sexo masculino, 64 anos, procurou assistência por apresentar sudorese e fortes dores em região precordial, que irradiavam para epigástrio, sugestivos de SCA. Ao exame físico, encontrava-se hipocorado (3+/4+), PA 140 x 90 mmHg, FC 120 bpm, ACV com sopro sistólico pancardíaco (2+/6+), AR sem alteração, IMC 25. Fez ECG e dosagem de enzimas miocárdicas, que levaram ao diagnóstico de síndrome SCA sem supra de ST. Fez cineangiocoronariografia, que mostrou obstrução triarterial. Ao hemograma, revelou Hb 4,7 g/dL; VCM 139 fL; RDW 17,3%; Lt totais 1.800/mm^3 e plaquetas 125.000/mm^3, foi necessária transfusão de concentrados de hemácias ao longo da evolução. Apresentou níveis elevados de homocisteína: 114,37 mmol/L, ácido metil malônico pouco aumentado: 0,5 mmol/L, hipergastrinemia: 1.570 pg/mL, baixos níveis de vitamina B12: 70 pg/mL e ácido fólico normal: 20,9 ng/mL. Endoscopia digestiva alta revelou pangastrite atrófica. Após receber o suporte clínico e as hemotransfusões no hospital, mesmo sem fazer procedimento intervencionista, o paciente evoluiu assintomático, recebeu alta em bom estado geral. Foi tratado com reposição de vitamina B12 intramuscular, com posterior normalização dos níveis de homocisteína plasmática. Seguimento com uso de mononitrato de isossorbida, metoprolol, AAS e trimetazidina, permanece assintomático desde então. **Discussão**: A deficiência de vitamina B12 leva a acometimento hematológico, neurológico e cardiovascular por se relacionar com as reações de metilação e o metabolismo da homocisteína. A anemia macrocítica secundária a essa deficiência pode ser grave e levar a repercussões hemodinâmicas, principalmente em pacientes com obstruções arteriais importantes como a demonstrada no caso, pode culminar com isquemia tecidual. Ao avaliar o paciente em questão, nota-se que ele apresentou infarto sem supra de ST, em vigência da anemia intensa. Logo, sem terapia intervencionista permaneceu assintomático após a reposição sanguínea. Isso sugere que o quadro hematológico pode ter atuado como fator contribuinte para a SCA. Já a hiperhomocisteinemia, secundária à falta da conversão em metionina, que é catalisada pela vitamina B12, está associada a um maior risco cardiovascular por diminuir a ação do óxido nítrico endotelial e estimular ativação plaquetária. **Conclusão**: Destaca-se a importância do controle de quadros anêmicos em pacientes com deficiência de cobalamina e isquemia miocárdica, já que as alterações hemodinâmicas e de oxigenação tecidual podem ser deletérias, bem como é importante uma avaliação hematológica de pacientes que apresentam quadros de SCA.

17 ANEMIA EM PACIENTES ATENDIDOS AMBULATORIALMENTE NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO FRANCISCA MENDES

Brito RO[a], Neto JPM[b], Brito VM[c], Palheta JD[a], Terrazas MB[b], Magalhães E[a]

[a] *Hospital Universitário Francisca Mendes (HUFM), Manaus, AM, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[c] *Faculdade Metropolitana de Manaus (FAMETRO), Manaus, AM, Brasil*

O conhecimento do hemograma nos pacientes que fazem o atendimento no ambulatório é de relativa importância. Estudos demostram aumento da morbidade e da mortalidade, associado a maior risco de infecção, maior necessidade de ventilação mecânica e maiores taxas de mortalidade do que o observado em indivíduos que não tenham alterações do hemograma, principalmente relacionadas aos índices hematimétricos. Portanto, a análise da função renal, uma condição clínica de importante valor, também tem valor clínico muito importante para analisar o aumento da comorbidade. Foram usados os valores de referência da Organização Mundial da Saúde. Considerou-se paciente anêmico quando no hemograma pré-cirúrgico a hemoglobina < 12 g/dL. Dessa forma, nosso trabalho avaliou os dados de hemoglobina nos hemogramas feitos no Hospital Universitário Francisca Mendes de 220 indivíduos que iriam se submeter a consultas de rotina, os dados hematológicos foram obtidos em analisador hematológico Advia 120 contador de células eletrônico. A análise estatística foi feita com o *software* SPSS versão 20. Entre os 220 indivíduos analisados, 130 (59%) foram do gênero feminino e 90 (41%) do masculino, 21 (16%) das mulheres e seis (6,6%) dos homens tinham anemia, a média de idade foi de 48 nos anêmicos e 57 não anêmicos, com valor médio de hemoglobina de 11,05 g para sexo feminino e 11,80 g masculino, nenhum dos pacientes anêmicos recebeu transfusões durante o acompanhamento, foram acompanhados ambulatorialmente. Outros dados hematológicos verificados: a média de leucócitos foi de 7.131 (± 3,2), hémacias de 4,69 milhões (± 0,9), hemoglobina 13,50 g/dL (± 2,50), hematócrito 41,21% (± 7,79), neutrófilos 56,91% (± 15,10), linfócitos 27,43% (± 12,46), monócitos 5,21% (± 3,57), eosinófilo 3,92 (± 3,75), basófilo 0,82% (± 0,60), ureia 45,31 mg/dL (± 32,46) e creatinina 1,47 mg/dL (± 11,12). Nossos resultados demonstram que a alteração que demonstrou atenção no hemograma era do valor do percentual de anemia dos pacientes atendidos no Hospital Universitário Francisca Mendes, pode indicar comprometimento cardiovascular e esses indivíduos podem ser futuramente submetidos à cirurgia cardíaca. Se não tratados previamente, podem também aumentar as complicações pós-operatórias e o tempo de internação hospitalar, como já foi demonstrado em literaturas anteriores, o que reforça a necessidade de estudos adicionais em pacientes que se submetem a exames ambulatoriais de cardiologia no Hospital Universitário Francisca Mendes.

18 ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERFERRITINEMIA E PANCITOPENIA EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

Filho FET[a], Silva HF[a,b], Pontes IL[a], Catarina PEM[a], Souza GPMAE[a], Silva MCBF[a], Sousa DU[a], Gadelha RS[a], Sousa LL[a], Batista TAB[a]

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

Objetivo: Avaliar a associação entre níveis elevados de ferritina e o desenvolvimento de pancitopenia em pacientes com deficiência de vitamina B12. **Material e métodos**: Estudo transversal quantitativo desenvolvido com os pacientes acompanhados na Unidade de Hematologia no Hospital Geral César Cals de Oliveira de 2009 a 2017 com diagnóstico de anemia perniciosa (AP). Considera-se hiperferritinemia nesse estudo ferritina acima de 200 mg/dL. No presente estudo, consideramos pancitopenia quando a Hb está abaixo de 12 g/dL, leucócitos 4.000/mm³ e plaquetas inferiores a 100.000/mm³. **Resultados**: Dos pacientes AP, 58% (n = 43) apresentavam pancitopenia. Também foi analisada a associação entre pancitopenia e ferritina elevada (acima de 200, com o uso, contudo, de um n menor – 29 pacientes). Dos pacientes com ferritina avaliada, 48% tinham ferritina elevada e pancitopenia; 24% ferritina elevada, mas não pancitopenia; 4% pancitopenia, mas sem ferritina elevada e 24% não apresentavam qualquer das duas características. Houve associação positiva com relevância significativa entre pancitopenia e ferritina acima de 200 mg/dL (OR = 14; IC = 1,4-137,3; *p* valor = 0,01). **Discussão**: Pacientes com AP têm uma doença autoimune que altera a absorção da vitamina B12, secundária ao ataque linfocítico de células do estômago responsáveis pela produção do fator intrínseco. Esse grupo de pacientes, no presente estudo, estão sob maior chance de ter ferritina acima de 200 quando pancitopênicos. Não existem dados claros que demonstrem o motivo da elevação da ferritina, mas, por essa ser uma proteína de fase aguda e associada a processos inflamatórios, é provável que o aumento possa ser associada ao processo autoimune da doença. **Conclusão**: Pacientes com pancitopenia secundária à deficiência de B12 têm 14 vezes mais de chance de ter ferritina acima de 200 mg/dL do que pacientes sem pancitopenia.

19 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DIAGNÓSTICA E DA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DE ANEMIA FERROPRIVA EM ESTUDANTES DE MEDICINA DO ESTADO DO CEARÁ ATRAVÉS DE FORMULÁRIO ELETRÔNICO

Filho FET[a], Silva HF[a,b,c], Oliveira DS[b,c], Pontes IL[a], Veloso AFH[a], Catarina PEM[a], Bezerra GN[a], Gadelha RS[b,c], Auad HP[a], Frota GM[a]

[a] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil*
[c] *Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira, Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivo: Avaliar a capacidade diagnóstica e a abordagem terapêutica de estudantes de medicina do estado do Ceará sobre a abordagem correta em pacientes com anemia ferropriva. **Material e métodos**: Estudo quantitativo desenvolvido com estudantes de medicina do estado do Ceará oriundos de universidades públicas, a partir do uso de formulário do Google em 19 de junho de 2018 a 24 de junho de 2018 que abordou um caso clínico de uma mulher em idade fértil com anemia ferropriva (Hb:5 g/dL e ferritina 3,3 g/dL) com itens de resposta com diferentes tipos de abordagem terapêutica. **Resultados**: A população foi composta por 48 estudantes, com a distribuição de 25,0% no ciclo básico; 20,8% no ciclo clínico; e 54,2% no internato. Diante do caso, 62,5% dos estudantes avaliados recomendaram reposição de ferro e bloqueio da menstruação; 18,8% encaminhariam a paciente para hematologista; 14,6% transfundiriam dois concentrados de hemácias; 4,1% iniciariam reposição com ácido fólico. **Discussão**: A anemia ferropriva é a principal forma de anemia. Ela pode ser secundária ao aumento da necessidade de ferro, a perdas desse nutriente por sangramentos (por úlcera, menstrual etc.), ao não consumo ou a não absorção adequada do elemento. É importante que o médico possa fazer o diagnóstico adequado e instituir tratamento desse tipo de anemia. Mais da metade dos estudantes avaliados (62,5%) teve a conduta correta diante de uma paciente em idade fértil com anemia ferropriva, na qual a principal fonte da perda de ferro é menstrual; 14,6% dos estudantes transfundiriam a paciente. É importante ressaltar que a anemia ferropriva não deve ser manejada através de hemotransfusão. **Conclusão**: É necessário maior conhecimento sobre indicações de hemotransfusão, bem como sobre a etiologia da anemia, para que não haja uso indevido de hemocomponentes em anemias hipoproliferativas por deficiência nutricional, como na anemia ferropriva.

20 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM ANEMIA PERNICIOSA ACOMPANHADOS EM HOSPITAL GERAL DO ESTADO DO CEARÁ

Silva HF[a,b], Pontes IL[c], Filho FET[c], Silva MCBF[c], Veloso AFH[c], Bezerra GN[c], Sousa DU[c], Souza LL[c], Auad HP[c], Gadelha RS[c]

[a] *Geral Dr. César Cals de Oliveira, Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil*
[c] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivo: Descrever as variáveis epidemiológicas em pacientes acompanhados com anemia perniciosa diagnosticados em hospital geral do estado do Ceará. **Material e métodos**: Estudo transversal quantitativo desenvolvido com os pacientes acompanhados no ambulatório de Hematologia no Hospital Geral César Cals de Oliveira de 2009 a 2017. **Resultados**: A anemia perniciosa (AP) é descrita como uma doença com pico de incidência por volta dos 60 anos. Entretanto, no presente estu-

do, obtivemos informações divergentes a essa. A porcentagem encontrada de pacientes abaixo de 60 anos foi de 73% e apenas 26% dos pacientes se encontravam acima dos 60. A idade mínima encontrada foi de 20 anos e a máxima de 84. A relação entre mulheres e homens encontrada nesta pesquisa foi de 2,3:1, superior à demonstrada em estudos recentes, que apontam uma proporção de 1,5-2:1; 63% dos casos tinham Hb acima de 7 g/dL e 37% abaixo desse valor, demonstrou-se uma menor gravidade da anemia nesses pacientes. O menor valor encontrado foi de 4 g/dL, o máximo de 14 g/dL, mediana de 7,5 g/dL. **Discussão**: A anemia perniciosa é uma doença autoimune associada à produção de anticorpos contra células parietais e fator intrínseco, com a base histopatológica fundamentada no ataque linfocítico a células do estômago. A doença é descrita tipicamente como doença de pacientes idosos e com prevalência maior em países europeus; entretanto os presentes resultados demonstram provável diferença entre as variáveis epidemiológicas entre a população estudada e a referência internacional. Menor idade ao diagnóstico foi o achado mais importante, demonstrou a necessidade de se investigar a possibilidade de deficiência de vitamina b12 secundária à anemia perniciosa nesse grupo de pacientes. **Conclusão**: Houve maior prevalência de AP em pacientes menores de 60 anos no presente estudo, demonstrou-se a importância de se investigar tal autoimunidade nessa população, bem como avaliar o paciente para tireoidopatias autoimunes e neoplasia gástica em longo prazo.

21 TIREOIDOPATIAS AUTOIMUNES EM PACIENTES COM ANEMIA PERNICIOSA

Silva HF[a,b], Pontes IL[c], Filho FET[c], Veloso AFH[c], Silva MCBF[c], Catarina PEM[c], Bezerra GN[c], Auad HP[c], Machado EC[c], Batista TAB[c]

[a] *Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira, Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil*
[c] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivo: Avaliar a prevalência de tireoidopatias autoimunes em pacientes com anemia perniciosa. **Material e métodos**: Estudo transversal quantitativo desenvolvido com os pacientes com anemia perniciosa (AP) acompanhados na Unidade de Hematologia do Hospital Geral César Cals de Oliveira de 2009 a 2017. **Resultados**: No presente estudo, 14 de 43 pacientes (32%) apresentaram algum tipo de doença autoimune, dos quais 12 (27,9%) tiveram algum tipo de tireoidopatia autoimune, um paciente com doença de Graves e todos os demais com tireoidite de Hashimoto. Desses pacientes, dez eram mulheres e apenas dois homens, demonstrou-se uma maior prevalência no sexo feminino. **Discussão**: Em estudo multicêntrico coreano, foi evidenciada prevalência de tireoidopatias autoimunes em 10,2% da população. 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 a AP. Os resultados do presente estudo são compatíveis com os dados internacionais de prevalência de doenças da tireoide em pacientes com AP; entretanto, no grupo de pacientes estudados, a mediana foi de 43 anos, menor do que nas séries internacionais, na qual a mediana é de 60 anos. **Conclusão**: Dos pacientes com AP, 27,9% tinham tireoidopatia autoimune, dado que está em associação com os achados internacionais; entretanto, no presente estudo, a população era mais jovem (mediana de 43 anos *versus* 60).

22 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES COM ANEMIA PERNICIOSA ACOMPANHADOS EM HOSPITAL GERAL DO CEARÁ

Silva HF[a,b], Pontes IL[c], Filho FET[c], Silva MCBF[c], Veloso AFH[c], Souza GPMAE[c], Bezerra GN[c], Gadelha RS[c], Auad HP[c], Frota GM[c]

[a] *Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira, Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil*
[c] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivo: Descrever as alterações hematológicas em pacientes acompanhados por anemia perniciosa diagnosticados em hospital geral do estado do Ceará. **Material e métodos**: Estudo transversal quantitativo desenvolvido com os pacientes acompanhados no ambulatório de Hematologia no Hospital Geral César Cals de Oliveira de 2009 a 2017. No presente estudo define-se anemia quando Hb abaixo de 12 g/dL; leucopenia abaixo de 4.000/mm³; trombocitopenia abaixo de 100.000/mm³; pancitopenia quando houver anemia, leucopenia e plaquetopenia. **Resultados**: Dos 43 pacientes inseridos na pesquisa, cinco não tinham alteração hematológica ao diagnóstico, foram descartados para análise estatística. Desse modo, 18 (47%) tinham pancitopenia; 12 (32%) tinham apenas anemia; seis (16%) tinham anemia e leucopenia; dois (5%) anemia e plaquetopenia. **Discussão**: Os resultados encontrados no presente estudo são compatíveis com aqueles obtidos em estudo unicêntrico chinês e em estudo africano. Todavia, a prevalência de pancitopenia se mostrou mais elevada quando comparada com os estudos internacionais, nos quais foi de 39,3% no chinês e de 37,7% no africano, e a taxa de paciente com anemia e trombocitopenia foi menor, no presente estudo foi de 5% e nos outros dois de aproximadamente 12%. **Conclusão**: Pela maior prevalência de pancitopenia na população estudada, faz-se necessária a investigação de deficiência de B12 em pacientes com pancitopenia.

23 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DIAGNÓSTICA E DA ABORDAGEM TERAPÊUTICA DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA EM ESTUDANTES DE MEDICINA DO ESTADO DO CEARÁ ATRAVÉS DE FORMULÁRIO ELETRÔNICO

Silva HF[a], Oliveira DS[a,b], Pontes IL[c], Filho FET[c], Catarina PEM[c], Silva MCBF[c], Bezerra GN[c], Souza LL[c], Gadelha RS[c], Machado EC[c]

[a] *Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira, Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil*
[c] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivo: Avaliar a capacidade diagnóstica e a abordagem terapêutica de estudantes de medicina do estado do Ceará sobre a abordagem correta em pacientes com anemia megaloblástica. **Material e métodos**: Estudo quantitativo desenvolvido com estudantes de medicina do estado do Ceará oriundos de universidades públicas, a partir do uso de formulário do Google em 19 de junho de 2018 a 24 de junho de 2018 que abordou um caso clínico de uma mulher em idade fértil com anemia megaloblástica (Hb: 3,3 g/dL, VCM: 120, neutropenia e plaquetopenia e sintomas neuropsiquiátrico) com itens de resposta com diferentes tipos de abordagem terapêutica. A população foi composta por 48 estudantes, distribuídos em 25,0% no ciclo básico; 20,8% no ciclo clínico; e 54,2% no internato. **Resultados**: Dos 48 estudantes participantes, 58,3% afirmaram que a paciente deveria ser avaliada para um tipo de anemia carencial; 35,4% recomendariam mielograma e biópsia de medula óssea para diagnóstico de síndrome mielodisplásica (SMD); 6,3% transfundiriam dois concentrados de hemácias e nenhum participante indicaria internação para tratamento de leucemia aguda. **Discussão**: Mais da metade dos estudantes (58,3%) diagnosticou corretamente a paciente. Um dos principais diagnósticos diferenciais da deficiência de vitamina B12 é a SMD. Ambas podem cursar com macrocitose e outras citopenias além da anemia, o que, talvez, tenha confundido 35,4% dos estudantes avaliados. Menos de 10% dos estudantes fariam transfusão não indicada, o que é um número importante, tendo em vista o ato quase reflexo que muitos médicos têm ao ver hemoglobina abaixo de 7 g/dL. **Conclusão**: O diagnóstico diferencial entre anemias com macrocitose é complexo e envolve, principalmente, duas condições: anemia por deficiência de B12 e SMD; 35,4% dos estudantes avaliados indicariam avaliação da medula óssea através de aspirado e biópsia.

24 DETERMINAÇÃO DE INTERVALOS DE REFERÊNCIA PARA OS PARÂMETROS RET-HE, IRF, VPM, PCT, PDW, P-LCR E IPF

Dionísio LM, Pinheiro GVVS, Bittencourt JIM, Krum EA, Moss MF

Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

Objetivo: Estabelecer o intervalo referencial (IR) para Ret-He (Conteúdo de Hemoglobina dos Reticulócitos), IRF (Índice de Reticulócitos Imaturos), VPM (Volume Plaquetário Médio), PCT (Plaquetócrito), PDW (Índice de Anisocitose Plaquetária), P-LCR (percentual de plaquetas maiores do que 12 fL) e IPF (Fração de Plaquetas Imaturas). **Material e métodos**: Foram avaliados 125 resultados de hemogramas dentro dos valores referenciais para todos os parâmetros. A idade mediana foi 39,5 anos (18 a 60 anos), 40% eram homens. Todos os dados foram provenientes do Sysmex XN-1000 do Laboratório de Análises Clínicas do HURCG. As rotinas foram monitoradas pelo uso diário de três níveis do

controle de qualidade XN-check. Shapiro-Wilk foi usado para verificar a normalidade dos grupos e Mann-Whitney para avaliar diferença entre grupos. Os IR foram obtidos com média ± SD para parâmetros com distribuição normal e para os demais, método não paramétrico de percentis (2,5 e 97,5%). Foi usado o intervalo interquartil de 2,5 a 97,5% (alfa 0,05), conforme a recomendação da CLSI C-28 A2. **Resultados**: Houve diferença significativa entre homens e mulheres para VPM [10,6 fL (9,45 a 12,66) *vs*. 10,9 fL (9,97 a 11,96) $p = 0,04$)], PCT [0,26% (0,175 a 0,351) *vs*. 0,29% (0,210 a 0,312), $p = 0,005$] e P-LCR [29,25% (23,08 a 36,12) *vs*. 31,8% (24,99 a 40,21), $p = 0,003$]. O mesmo não ocorreu com os demais parâmetros. No grupo geral, os limites foram: Ret-He 35pg (33,1 a 36,5), IRF 7,3% (3,31 a 19,2), PDW 12,8% (11,03 a 14,89) e IPF 3,7% (0,2 a 3,8). **Discussão**: Para que o resultado de um teste laboratorial forneça uma informação fidedigna, o teste deverá ser avaliado em diferentes populações e o IR ou os intervalos de significância devem ser estabelecidos. Os IR permitem a interpretação correta dos resultados. Por exemplo, a vantagem do uso do Ret-He é a maior precisão na avaliação dos defeitos da eritropoiese por deficiência de ferro, processos inflamatórios ou anemias de doença crônica. Os plaquetários PCT, PDW, P-LCR são bem caracterizados na iminência de disfunções endoteliais e outras condições. O VPM e o IPF são considerados relevantes na diferenciação entre a hipo e a hiperdestruição de plaquetas, o que pode auxiliar na decisão clínica sobre a punção da medula óssea e transfusões evitáveis. Não houve diferença nos valores de RET-He, IRF, PDW e IPF entre gêneros, o que permitiu usar um IR para ambos os gêneros. Outros estudos relataram diferença nos valores de IPF entre gêneros, porém sem impacto no IR. No entanto, em nosso estudo, os valores de VPM e consequentemente os de PCT e P-LCR foram significativamente maiores em mulheres. Nesse caso é interessante avaliar se essa diferença é relevante na determinação de IR. Além disso, deve-se levar em consideração que o VPM pode refletir a atividade plaquetária e pode estar aumentado em casos de ovário policístico, diabetes, hipertensão e doenças cardíacas. Para uma melhor avaliação é preciso maior casuística e avaliação clínica dos participantes. A avaliação conjunta dos parâmetros tradicionais e dos novos pode ser uma importante ferramenta de auxílio no diagnóstico e acompanhamento dos pacientes, desde que interpretados de maneira correta. **Conclusão**: Os resultados obtidos permitem o uso de IR independentemente do gênero para RET-He, IRF, PDW e IPF. Neste estudo-piloto, houve diferença significativa entre gêneros para VPM, PCT e P-LCR, por esse motivo há necessidade de avaliação com maior casuística de acordo com as diretrizes internacionais.

25 SÍNDROME ANÊMICA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE LÚPUS INDUZIDO POR DROGAS

Santos ABVD, Koda DTA, Peixoto RM, Neto LAF, Medeiros UL, Pedrão ND, Facundo AN, Barbosa DIS, Lopes SM, Oliveira IP

Hospital Municipal Doutor Carmino Caricchio, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de lúpus induzido por medicamento que teve como principal manifestação clínica sintomas de sindrome anêmica. **Relato de caso**: MOCS, 48 anos, feminino, branca, casada, ex-tabagista, hipertensa havia dois anos, fazia uso regular de captopril 75 mg/dia e hidroclorotiazida 25 mg/dia. Fora encaminhada ao Ambulatório de Hematologia devido à intensa fadiga e diagnóstico de anemia, havia quatro meses. A paciente queixava-se de intensa astenia, fadiga e mialgia. Alegava também artrite em interfalangeanas bilateralmente. Negava períodos de febre, perda ponderal imotivada e sudorese noturna. Os exames de rotina constataram anemia leve (Hb 10,2), índice de saturação de transferrina 18,6 %, ferritina normal 205 ng/mL, bilirrubina total e em frações normais, eletroforese de hemoglobina sem alterações, eletroforese de proteínas normal, proteínas totais 6,8 g/dL, desidrogenase lática pouco aumentada (683 U/L), fator antinuclear (FAN) reagente (título 1:320) pelo método de imunofluorescência indireta com padrão núcleo, citoplasma e placa metafásica cromossômica reagente E anti-histona (AH) positivo em altos títulos (IgM). Pesquisas fator reumatoide, anticoagulante lúpico, anticorpo anti-RNP, cardiolipina IgG e igM, anti-DNA e anti-Smith foram não reagentes, dosagem de complementos séricos normais. Assim, chegou-se à hipótese diagnóstica de lúpus induzido por drogas (LID) pelo uso de hidroclorotiazida ou captopril. A conduta feita foi a retirada dos dois medicamentos ao mesmo tempo, foram prescritos losartana 100 mg/dia e prednisona 40 mg/dia. Depois de 45 dias, a paciente apresentava FAN negativo e após 90 dias anticorpo anti-histona não reagente, confirmou-se o diagnóstico de lúpus induzido por drogas. Com melhoria importante nas queixas de artralgia, fadiga e mialgia. **Discussão**: O LID é definido como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) idiopático relacionado à exposição contínua a fármacos (por mais de 30 dias). O LIF regride em regra após a suspenão do fármaco implicado. No entanto, nem todas as pessoas que tomam esses medicamentos desenvolvem manifestações de LID, o que leva muitos investigadores a concluir que esse tipo de lúpus depende mais da pessoa do que da substância, trata-se de um problema de imunidade. O tempo de exposição varia de poucos dias a anos e a média é de 7,27 semanas. Relatou-se o tempo mínimo de três dias e o máximo de 11 anos. Clinicamente considera-se que o LIF produz sintomas mais sutis do que o LES, com predomínio de sintomas constitucionais, febre, queixas articulares e alterações pleuro-pericárdicas. São raros os envolvimentos do sistema nervoso central, renal e hematológico. **Conclusão**: No caso clínico em questão, a paciente desenvolveu após dois anos de terapêutica com captopril e hidroclorotiazida, ambas drogas capazes de desencadear LID, porém com baixo risco. O estudo imunológico feito revelou a presença de FAN 1/320 e AH fortemente positivos IgM. O quadro clínico pode ser muito semelhante ao LES, exceto pelo fato da melhoria inexorável com a retirada da droga causadora, como é o caso da paciente em estudo. Este caso demonstra ser um quadro atípico, visto que apresenta comprometimento hematológico, além de estar associado a drogas não comumente relacionadas ao LID. Por se tratar de algo incomum, essa relação entre os sintomas e a droga causadora costuma não ser diagnosticada, leva à situação de cronicidade e à não resolução do caso.

26 INFLUÊNCIA DOS HÁBITOS NUTRICIONAIS NO PERFIL HEMATOLÓGICO E PARASITOLÓGICO DE UMA COMUNIDADE RIBEIRINHA DA REGIÃO AMAZÔNICA

Cruz LN, Silva GEA, Sarges EDS, Sarges CDS, Lobo RED, Damasceno DWI, Bezerra ABR, Machado APC, Melo MFC, Ribeiro CHMA

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

Objetivo: Analisar a influência do modo de vida dos moradores de comunidades ribeirinhas, através do perfil hematológico e parasitológico, atendidas pelo Programa Luz na Amazônia. Ressalta-se que esse projeto tem parceria com Programa Luz na Amazônia, desenvolvido através de um navio-hospital que visa a fomentar atividades de promoção e assistência à saúde nessas comunidades da área insular da região metropolitana de Belém. A avaliação do perfil hematológico e parasitológico é um importante instrumento para determinar a qualidade nutricional dessa população, uma vez que tem modo de vida tradicional. **Material e métodos**: Área de estudo: Ilha do Maracujá e Ilha do Murutucã, ao sul do bloco de ilhas de Belém; Questionário: informação sobre hábitos alimentares, higiene pessoal e renda; Amostras: 213 amostras biológicas de adultos e crianças, para hemograma a amostra foi colhida por punção venosa em tubo com EDTA e analisadas por aparelho semiautomatizado. Foram avaliados: hemácias, hemoglobina, hematócrito, VCM, CHCM, RDW, leucócitos totais e plaquetas. O filme sanguíneo e análises foram feitos em todas as amostras. Para determinação das parasitoses intestinais foram coletadas fezes e analisadas pelos métodos de Faust e Hoffmann; Análises estatísticas: foram feitas no programa Bio Estat 5.0. **Resultados**: Dos 213 indivíduos, de ambos os gêneros, 166 não apresentaram alterações nos índices hematimétricos. A prevalência total de anemia nessa população foi de 22%. Dos pacientes com anemia, 49% apresentaram anemia do tipo microcítica e hipocrômica e 51% apresentaram anemia do tipo normocítica e normocrômica; 93% estavam infectados por parasitas intestinais. Os 213 pacientes foram divididos em quatro grupos: parasitados com anemia (n = 42), parasitados sem anemia (n = 156), anêmicos não parasitados (n = 5) e não anêmicos e não parasitados (n = 10). Em relação aos hábitos alimentares, 163% informaram que se alimentavam principalmente de peixe e açaí. **Discussão**: Grande parte dessa população encontra-se parasitada, a ausência de informação sobre práticas de higiene e prevenção em saúde, além da falta de saneamento básico, justifica a suscetibilidade desses indivíduos a outras patologias ou agravamento do quadro em que se encontram. No entanto, a alimentação rica em peixe e açaí, que é rico em ferro, tem sido a principal barreira de proteção desses indivíduos. **Conclusão**: Apesar da alimentação rica em nutrientes essenciais, o estilo de vida com a falta de infraestrutura deixa os

indivíduos suscetíveis às infecções parasitárias. São necessários mais estudos com essa população para expor a necessidade da criação de políticas públicas voltadas para melhoria das condições habitacionais, nutricionais e de saúde nessa região.

27 INTERVALO DE REFERÊNCIA PARA O "EQUIVALENTE DE HEMOGLOBINA NOS RETICULÓCITOS" PELO EQUIPAMENTO XN10 – (RET-HE)

Santos MJES, Alves RL, Souza EF, Monteiro DA, Silva DOA, Santiago KBS

Grupo Fleury, Brasil

Objetivo: Estabelecer intervalo de referência para a população atendida por um laboratório de grande porte na cidade do Rio de Janeiro, fazer a seleção da população a ser estudada por exclusão dos pacientes pediátricos e pacientes idosos em que os intervalos de referência já estão definidos na literatura através de publicações afins. **Material e métodos**: Foram selecionados 116 pacientes entre 19 e 59 anos. Para o estudo usamos o documento do CLSI (*Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline*. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008, 61p). Não foram estabelecidos critérios de exclusão, como consumo de álcool, doença recente, doação de sangue, obesidade mórbida, pressão arterial, uso de drogas de abuso, uso de contraceptivos orais, cirurgias recente, uso de fumo, fatores tenéticos, hospitalização e uso recente de vitaminas, uma vez que os dados dos pacientes foram selecionados do Sistema de Cadastro, excluíram-se tão somente as faixas etárias abaixo de 19 anos ou acima de 59. Não foram estabelecidos os critérios de particionamento do grupo, como postura quando da coleta, grupo sanguíneo, etnia, variação circadiana, dieta, ciclo menstrual, estágio de gravidez, *back up* étnico, localização geográfica. Por outro lado, o grupo selecionado não foi submetido a questionário que permitisse parcionamento ou exclusão do indivíduo do grupo. A seleção foi feita a partir dos resultados, entendeu-se que as falhas pré-analíticas foram evitadas por seguimento rígido dos protocolos de coleta e transporte de amostras. **Resultados**: Foram protocolados no programa EP Evaluator, no qual foram calculados média e desvio-padrão, obtiveram-se, respectivamente, os seguintes resultados: 34,22 pg/mL e 1,75. Com o uso de 2SDs para formulação de ranger de aceitabilidade, foi proposto para a população estudada o intervalo de referência de 30,72 pg/mL a 37,72 pg/mL. **Discussão**: A medição do teor de hemoglobina dos reticulócitos (RET-He) é ferramenta importante para diagnosticar e monitorar a anemia ferropriva. Considerando que a vida média dos eritrócitos é de aproximadamente 120 dias, o estudo das anemias que toma como referências apenas os índices hematimétricos somente é possível em uma fase mais tardia. No entanto, a medida do RET-He pode ser um importante indicador na medição do aporte de ferro de forma mais precoce do que aquele avaliado através do teor de hemoglobina dos eritrócitos maduros. O RET-He é importante em doentes com anemia por doença crônica (ADC). Qualquer doente com um processo inflamatório crônico, infecção crônica ou doença maligna pode desenvolver ADC. **Conclusão**: Em trabalho feito pela Sysmex, fabricante do equipamento usado em nossas análises, o intervalo de referência sugerido foi de 28 a 35 pg/mL enquanto o intervalo obtido para nossa população interna foi de 30,72 pg/mL a 37,72 pg/mL. Nosso intervalo proposto baseia-se em resultados preliminares. Salientamos a necessidade de estudos adicionais com maior número de amostras para obtenção de um intervalo de referência de maior representatividade.

28 ESTUDO DA EXPRESSÃO DE P53 E P21 EM AMOSTRAS DE COÁGULO DE MEDULA ÓSSEA DE PACIENTES COM ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Kwan DN, Kanda RG, Oliveira CC

Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Anemia megaloblástica (AM) é doença na qual há hiperplasia da série eritroide, com bloqueio maturativo eritrocitária. Sua etiopatogenia está centrada na deficiência de vitamina B_{12}e ácido fólico. **Objetivo**: Investigar a participação da p53 e p21 na fisiopatologia da doença. **Material e métodos**: Estudo retrospectivo com 95 pacientes do Hospital das Clínicas de Botucatu (HCFMB) com diagnóstico histopatológico pela biópsia ou pelo coágulo de medula óssea (BMO/CMO), com revisão clínica, coloração de amostras por HE e azul da prússia, estudo imuno-histoquímico em *tissue microarray* (TMA) para pesquisa de p53 e p21, detalhou seu sítio de marcação. **Resultados**: Todos os pacientes tinham CMO e apenas 11 tinham BMO. O CMO é um diferencial desse estudo e que permitiu casuística ampliada, é um método diagnóstico importante, segundo a literatura. O estudo encontrou uma idade média em torno de 56 anos, de um a 89, e concomitância de ferrodeficiência em 56 (58,9%) dos pacientes. No TMA, 63,7% (58/91) das amostras foram imunopositivas para p53; e 35,2% (31/88) foram imunopositivas para p21. Coloração nuclear, divergente da literatura, foi observada em 17,3% (10/58) entre aqueles p53+ e em 38,7% (12/31) entre aqueles p21+. O padrão de imunocoloração apresentou diferenças estatisticamente não significativas (p = 0,474). **Discussão**: O perfil dos pacientes do nosso estudo indica uma população adulta e idosa, com possível associação de anemia ferropriva (ausência de depósitos de ferro na biópsia de CMO), caracteriza anemia multicarencial. Isso, somado ao fato de haver muitas perdas de seguimento (30/81) na análise clínico-evolutiva, pode ser fator descritivo da situação socioeconômica da população que usa o serviço do HCFMB. Os autores observaram a expressão significativa de p53, o que era esperado, de acordo com a revisão literária, e concomitância entre p53 e p21 em 14 casos, pode indicar uma efetividade no equilíbrio entre apoptose e ação antiapoptótica. **Conclusão**: Há imunoexpressão de p21 e/ou p53 na maioria dos casos de AM. Não há clara associação do padrão de imunoexpressão e os desfechos dos pacientes. Imunocoloração nuclear é diferencial no presente estudo em relação à literatura. O CMO é ferramenta diagnóstica e para pesquisa e o estudo imuno-histoquímico permitiu aprofundar mais a discussão sobre a expressão efetiva de p53 e p21 na fisiopatologia dessa hemopatia.

29 CONTEÚDO DE HEMOGLOBINA DO RETICULÓCITO (RET-HE) NO DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ANEMIA EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC): REVISÃO SISTEMÁTICA

Oliveira CC, Batista TR, Rios DRA

Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), São João del-Rei, MG, Brasil

Objetivo: Revisar na literatura estudos que investigaram a associação entre o RET-He e a anemia em pacientes com DRC, a fim de se avaliar o seu uso como marcador precoce dessa doença. **Metodologia**: Revisão sistemática da literatura feita por meio de pesquisa de estudos indexados nas bases de dados Medline e Web of Science de janeiro 1997 a dezembro 2017. Foram usadas as palavras-chaves: *reticulocyte hemoglobin content*, *reticulocyte hemoglobin concentration*, *content of reticulocyte hemoglobina*, RET-He, CHr, MCHr, RHe, RHCc, *anemia of chronic disease*, *anemia of chronic kidney disease* e *anemia inflammation*. A seleção dos estudos iniciou-se pela leitura de título e resumo de todos os artigos encontrados, foram selecionados os que atendiam ao objetivo da revisão. Posteriormente foi feita a leitura completa desses artigos para extração de resultados. **Resultados**: Foram incluídos 12 artigos nesta revisão, nove mostraram associação entre o RET-He e anemia na DRC. Foram observadas correlações positivas entre o RET-He e níveis de hemoglobina (Hb), índice de saturação de transferrina (IST) e o receptor solúvel de transferrina (sTfR). Além disso, alguns estudos estabeleceram valores de corte para o RET-He que variaram de 28,9 a 31,7 pg, sensibilidade que variou de 78% a 100% e especificidade de 61% a 94% para detecção precoce da anemia na DRC. **Discussão**: Na DRC o diagnóstico da anemia é feito a partir de hemograma, dosagem de ferritina e avaliação do IST. Entretanto, esses parâmetros só permitem a detecção da anemia após o quadro já ter se instalado, além de sofrerem interferências não relacionadas ao metabolismo do ferro. Em pacientes com DRC, a instalação de um quadro anêmico pode acarretar inúmeras complicações e comprometimento da qualidade de vida, logo a busca por marcadores precoces dessa comorbidade é essencial. O RET-He é um parâmetro que avalia o conteúdo de hemoglobina dos reticulócitos que são liberados da medula óssea para o sangue e permanecem de um a dois dias antes de se tornar eritrócitos maduros. Essa característica lhes confere maior sensibilidade e especificidade para refletir a disponibilidade de ferro medular nos últimos dois a quatro dias, além de fornecer uma medida indireta do ferro funcional disponível para a produção de hemácias. Adicionalmente, esse marcador também fornece um resultado precoce frente à terapia de ferro intravenoso e tratamento com eritropoetina, permite uma avaliação rápida da resposta eritropoética. **Conclusão**: Os artigos selecionados nessa revisão demonstraram a associação entre o RET-He e a anemia na DRC. Esse achado

evidencia o importante papel do RET-He de refletir em tempo real a atividade eritropoética, bem como a disponibilidade de ferro, pode ser útil no diagnóstico precoce da anemia e no acompanhamento da suplementação de ferro e eritropoietina em pacientes com DRC.

30 USO PROLONGADO DE OMEPRAZOL EM IDOSOS E A POSSÍVEL RELAÇÃO COM O APARECIMENTO DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Silveira MM[a,b], Tumitan YP[a], Bressa JAN[a,b]

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

Introdução: O omeprazol é um dos inibidores da bomba de prótons (IBPs) e caracteriza-se por ser um potente e seletivo inibidor da secreção gástrica, é o mais consumido no Brasil por apresentar baixo custo. Tem sido proposto por diversos pesquisadores, e contestado por outros, que o uso em longo prazo desses fármacos pode induzir a redução significativa dos níveis séricos de vitamina B12 (VB12) e desencadear anemia megaloblástica. **Objetivo**: Investigar a possível relação entre o uso de omeprazol em longo prazo e a ocorrência de anemia megaloblástica por deficiência de VB12 em idosos. **Casuística e métodos**: Estudo transversal feito após obter a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com protocolo nº 3.476. Participaram do estudo 137 idosos, de ambos os gêneros, com 60 anos ou mais atendidos em ambulatórios de um hospital público do interior paulista, de novembro de 2016 a outubro de 2017. No grupo teste foram incluídos 82 participantes que usaram omeprazol em longo prazo (dois anos ou mais), e no grupo controle, 55 que não tomavam omeprazol. Os 137 participantes foram entrevistados para obter informações sobre a sua história clínica, nutricional e de uso de medicamentos e seus prontuários foram revisados. Constituíram critérios de exclusão em ambos os grupos: a presença de alcoolismo crônico, doença hepática, anemia perniciosa, síndrome mielodisplásica, mieloma múltiplo e outras causas de macrocitose. Efetuou-se o hemograma no analisador hematológico Sysmex XE-2100, seguido de revisão microscópica da extensão sanguínea em busca de alterações morfológicas sugestivas de anemia megaloblástica: hemácias macrocíticas, macrovalócitos, neutrófilos hipersegmentados (cinco ou mais lobos nucleares). Considerou-se macrocitose Volume Corpuscular Médio (VCM) maior ou igual a 96 fL. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva de tendência central, teste de Kolmogorov-Smirnov (teste KS) e teste T. A significância foi dada por $p < 0,05$. **Resultados e discussão**: A idade média dos participantes do grupo teste e controle foi 69 anos (60 a 89) e verificou-se na análise do hemograma com revisão microscópica que 12 idosos (14,6%) apresentaram alguma evidência sugestiva de deficiência de VB12, dois apresentaram anemia macrocítica e três macrocitose sem anemia. O VCM variou de 96 fL a 100 fL. Observou-se ainda dois casos de anemia normocítica e um deles tinha plaquetopenia e neutrófilos hipersegmentados. Hemácias macrocíticas foi um achado comum na análise de 11 casos e em sete deles havia alguns neutrófilos hipersegmentados. No grupo controle observaram-se três casos de macrocitose (VCM de 96 fL a 98 fL) sem anemia. Os valores médios de todos os parâmetros do hemograma não apresentaram diferença significativa entre os dois grupos ($p > 0,05$). A presença de neutrófilo hipersegmentado constitui indicador precoce da deficiência de VB12, mas não é um achado específico. Entretanto, neutrófilo hipersegmentado associado à macrocitose constitui forte evidência da deficiência de VB12. **Conclusão**: Os resultados obtidos sugerem a possibilidade de deficiência de VB12 em alguns idosos do grupo teste e apoiam a recomendação de fazer-se hemograma com revisão microscópica em usuários de omeprazol em longo prazo e, em presença de hemácias macrocíticas e neutrófilos hipersegmentados simultaneamente, a dosagem de homocisteína.

31 ANEMIA OF THE ELDERLY IN THE AMAZON REGION: PREVALENCE AND ASSOCIATED CONDITIONS

Nascimento DMD[a], Alves IHM[a], Gomes CR[a], Rodrigues ALM[a], Charone CCO[b], Lopes GL[b], Carneiro TX[a,c], Moraes NS[a,b]

[a] *Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brazil*
[b] *Hospital Cynthia Charone, Ananindeua, PA, Brazil*
[c] *Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brazil*

Objective: To report the prevalence of anemia and associated conditions in elderly patients treated in a specialized center for geriatrics in Belém, Pará, Brazil. **Methods:** This is a cross-sectional, observational study, including outpatients aged over 60 years evaluated in their first consultation at the Cynthia Charone Hospital (CCH) between January and December 2017. **Results:** A total of 575 patients were included, with a median age of 70 years (60–101 years); 79.5% were women; 21.4% met the diagnosis of anemia according to the World Health Organization criteria. Conditions statistically associated with lower hemoglobin levels were: age 80 years, median 13 g/dL (5.3–16.4) vs. 12.8 g/dL (10.3–17.4) (p = 0.002) and high serum creatinine (p = 0.0005). Median serum creatinine was 0.9 mg/dL (0.4–16.6) vs. 0.7 mg/dL (0–9.8) for anemic and non-anemic patients, respectively. There was no significant association between hemoglobin levels and sex, creatinine clearance or comorbities such as arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD) and dementia. **Discussion:** The prevalence of anemia in this study was higher than usually described for the general elderly population (Goodnough and Schrier, 2014). The age factor is consistent with the other reports, as very elderly patients are more prone to develop anemia due to higher prevalence of associated clinical conditions and undiagnosed hematologic alterations such as myelodysplasic syndrome. Despite the association of anemia with renal dysfunction and metabolic syndrome observed in other researches (Pennix et al, 2012), the present study didn't find an association between hemoglobin levels and CKD, diabetes or hypertension. **Conclusion:** High prevalence of anemia was observed in this study of elderly population in the Amazon region. Age and creatinine levels were important associated conditions, but other factors might play an important role in this population and should be further clarified.

32 SOBRECARGA DE FERRO CARDÍACA NA DOENÇA FALCIFORME: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Tavares AHJ[a], Fertrin KY[b]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Division of Hematology, University of Washington, Washington, EUA*

Introdução: Pacientes com doença falciforme (DF) frequentemente são submetidos a transfusão, o que os coloca em risco para sobrecarga de ferro. Com o advento da ressonância magnética T2*, tornou-se mais fácil sua detecção, mas o acometimento do miocárdio na DF é muito raro. A caracterização de casos observados pode ajudar a determinar fatores de risco para melhorar a indicação de ressonância e detecção de casos com siderose cardíaca na DF. **Objetivo**: Fazer uma revisão sistemática de casos de sobrecarga de ferro cardíaca em pacientes com DF na literatura internacional e inferir fatores de risco para o desenvolvimento de siderose cardíaca nessa população de pacientes. **Material e métodos**: Fizemos uma revisão sistemática nas bases de dados PubMed e Web of Knowledge de acordo com as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (Prisma) 2009. A revisão bibliográfica usou como palavras-chave *cardiac siderosis*, *cardiac iron overload*, *iron cardiomyopathy* e *sickle cell disease*, *sickle cell anemia* e *drepanocytosis* para a pesquisa. Os dados foram retirados das bases de dados em 19/10/2017 e foram restritos a publicações em inglês. Os dados obtidos foram filtrados com o *software* EndNote. Os títulos e resumos dos artigos selecionados foram avaliados por dois pesquisadores e os dados foram compilados através de tabelas em Microsoft Excel. **Resultados**: Dos 356 artigos encontrados em ambas bases de dados, foram excluídos 226 em duplicata, artigos sem texto completo disponível (quatro), revisões (37), trabalhos técnicos ou experimentais (12) e 63 que não continham dados de pacientes com anemia falciforme ou que não continham minimamente dados de T2* cardíaco e ferritina sérica. Nos 14 artigos que satisfizeram os critérios de inclusão, 414 pacientes foram estudados. Desses, foram descritos apenas sete casos com sobrecarga cardíaca, de 17 a 44 anos, cinco mulheres e dois homens, e a ferritina sérica nesses casos variou de 3.886,72 a 19.147 ng/mL O conteúdo hepático de ferro variou de 22 a 53 mg/g e o T2* cardíaco, de 7,7 a 20,0 ms. A hemoglobina S variou de 2-19,6% em um dos estudos e no outro relato os pacientes receberam mais de 200 concentrados de hemácia. O quelante mais usado foi desferoxamina (6/7), seguido por deferasirox (2/7). **Discussão**: Apesar de vários estudos terem analisado ferro cardíaco em DF, apenas dois descrevem pacientes com essa complicação.

Os dados sugerem que não há idade preferencial de ocorrência de sobrecarga cardíaca de ferro, porém não há casos caracterizados na população pediátrica. Isso pode ser explicado pelo fato de a sobrecarga depender de volume transfusional para ocorrer e grandes volumes de transfusão parecem predispor a siderose cardíaca. A maior frequência de indicação de desferoxamina provavelmente se deve à época em que vários desses pacientes começaram a ser tratados e mostra que deferiprone não foi usado no tratamento desses pacientes. **Conclusão**: A sobrecarga de ferro miocárdica em pacientes com anemia falciforme é raramente descrita e parece se associar a fatores de risco, como alto volume transfusional e sobrecarga hepática grave (LIC > 20 mg/g), e apesar da baixa especificidade a ferritina sérica se encontra geralmente por volta de no mínimo 4.000 ng/mL. Esses dados podem facilitar a identificação de populações de DF com maior chance dessa complicação e sugerem mais estudos com deferiprone nesses casos.

33 PERFIL DE SAÚDE DOS PACIENTES IDOSOS ATENDIDOS NO LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS E TOXICOLÓGICAS DA FACULDADE DE FARMÁCIA – UFBA

Araújo AO[a], Fonseca CA[a], Veloso NS[a], Dantas CM[a], Jesus EB[a], Oliveira GP[a], Goncalves MS[b], Adorno EV[a]

[a] *Laboratório de Pesquisa em Anemia (LPA), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[b] *Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional (LIGHT), Instituto Gonçalo Moniz (IGM), Fiocruz, Salvador, BA, Brasil*

Introdução: De acordo com a OMS, em 2025 o Brasil será o sexto país do mundo em número de idosos. Essa transição demográfica implica mudanças do perfil de adoecimento, pois o crescente aumento da expectativa de vida populacional traz consigo a emergência de problemas de saúde característicos dessa fase da vida. Entretanto, apesar de doenças crônicas como as cardiovasculares, diabetes e anemias estarem frequentemente associadas à velhice, podem ser controladas e mesmo prevenidas. **Objetivo**: Avaliar o perfil de saúde dos idosos mediante análise dos resultados de exames laboratoriais hematológicos e bioquímicos, do retrato sociodemográfico, estado nutricional e pressórico. **Material e métodos**: Foi feito um estudo de corte transversal, que envolveu 97 idosos atendidos no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da UFBA e que aceitaram participar da pesquisa, de forma voluntária, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em conformidade com o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, bem como responderam um questionário semiestruturado com informações demográficas, sociais, econômicas e antropométricas. As análises estatísticas foram feitas com o programa estatístico Epinfo v. 7.0, o SPSS V. 20.0 e GraphPad Prism 5.0, foram considerados significativos valores $p < 0,05$. Os idosos apresentaram média de 67 ± 7 anos, 78,87% mulheres e 21,13% homens. A maioria da população foi composta por negroides (78,87%); 60,56% referiram o ensino fundamental de instrução, 56,34% tinham renda familiar igual a um salário mínimo e 60,56% tinham três ou mais filhos. Apenas 53,52% faziam atividades físicas e 77,46% afirmaram ter hábitos de alimentação saudável, apesar de 23,94% estarem obesos. Entre os idosos avaliados, 8,45%, eram fumantes e 29,58% consumiam bebida alcoólica. Anemia foi verificada em 25,0% da população estudada, 19% entre mulheres, das quais 16% foram classificadas como normocítica/normocrômica e 3% microcítica/hipocrômica; apenas 6% dos homens apresentaram anemia, dos quais 4% foram normocítica/normocrômica, 1% microcítica/hipocrômica e 1% macrocítica. Entre as doenças crônicas, o diabetes foi encontrado em 23,94%; a hipertensão em 70,42% e as dislipidemias em 38,02%. Dessa forma, o estudo contribuiu para a caracterização do perfil de saúde dos idosos, possibilitou a identificação de potenciais fatores de risco, de forma a prevenir um estado de morbimortalidade, essencial para o envelhecimento saudável.

34 ASSOCIATION OF MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND LOW HEMOGLOBIN LEVELS IN ELDERLY PATIENTS

Nascimento DMD[a], Alves IHM[a], Gomes CR[a], Rodrigues ALM[a], Charone CCO[b], Silva RL[b], Carneiro TX[a,c], Moraes NS[a,b]

[a] *Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brazil*
[b] *Hospital Cynthia Charone, Ananindeua, PA, Brazil*
[c] *Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brazil*

Objectives: This study aims to evaluate hemoglobin levels in elderly patients treated in a specialized center for geriatrics in Belém, Pará, Brazil, and correlate this finding with the presence of Mild Cognitive Impairment (MCI) in this population. **Method:** Five hundred and seventy-five outpatients aged over 60 years evaluated in their first consultation at Cynthia Charone Hospital (CCH) from January to December 2017. MCI was defined as patients who presented cognitive complaints, low performance in the Mini Mental State Examination (MMSE) and no functional impairment. **Results:** In the study population, 79.5% of patients were women. The prevalence of MCI was 16% in the entire study group, 17.3% in women and 11% in men. There was a statistical association between hemoglobin levels and the MCI ($p = 0.04$). Median hemoglobin levels in women with and without MCI were 12.6 g/dL (7.6–15.6) and 12.9 g/dL (7.9–17.4), respectively ($p = 0.334$). In men, patients with MCI had significantly lower hemoglobin levels: 13.3 g/dL (11.7–15) vs. 13.9 g/dL (5.3–16.7) ($p = 0.0014$). There was no correlation of MCI with age and creatinine clearance. **Discussion:** MCI has received considerable attention in the medical literature over the past few years. It is a common condition associated with higher morbidity, mortality and development of Alzheimer's disease. The understanding of the factors that contribute to the development of MCI in the elderly is important to prevent complications and disability in this population. Statistical correlation between MCI and lower levels of hemoglobin was found in male patients. Other reports indicate a strong association between low hemoglobin levels and worse performance in cognitive tests. Previous reports also describe risk of cognitive impairment significantly increased in men with low hemoglobin, but not in women, a fact that may be related to different triggers of MCI in women compared to men. **Conclusion:** In this report there was a strong association between lower levels of hemoglobin and MCI in elderly male patients.

35 A INFLUÊNCIA DA HEPCIDINA EM ASPECTOS DO METABOLISMO DO FERRO DE INDIVÍDUOS PORTADORES DO VÍRUS HIV-1

Reichert CO[a], Levy D[b], Moraes ACR[a], Bydlowski SP[b], Spada C[a]

[a] *Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: O controle da absorção, circulação e armazenamento do ferro no organismo é regulado pela proteína hepcidina, sintetizada no fígado e codificada pelo gene HAMP. Diferentes estudos têm sugerido que os estoques de ferro celular podem influenciar no curso e progressão da infecção pelo vírus HIV-1, uma vez que o vírus usa o ferro como cofator para várias etapas da replicação e maturação viral, favorece o surgimento de alterações hematológicas. **Objetivo:** Avaliar a influência da hepcidina no metabolismo do ferro e no desenvolvimento de alterações hematológicas de 199 indivíduos portadores do HIV-1 em diferentes regimes de tratamento antirretroviral, por meio da criação de um valor de referência (VR) da concentração sérica de hepcidina. **Material e métodos:** Foram convidados a participar deste estudo randômico 199 indivíduos soropositivos, divididos em três grupos: ART-naive = 47; INTR (Inibidor Nucleosídeo de Transcriptase Reversa) = 56 e IP (Inibidor de Protease) = 96 indivíduos, além de 100 indivíduos saudáveis, para a criação do VR. A concentração de hepcidina e IL-6 foi determinada pelo método imunoenzimático. Os parâmetros hematológicos e do metabolismo do ferro foram avaliados em processo automatizado. A proteína C reativa (PCR) foi determinada por turbidimetria. A análise de dados foi feita no programa SPSS 22.0 para Windows, aplicaram-se os testes de Anova de uma via e a correlação de Pearson. O valor de referência de hepcidina foi correlacionado com biomarcadores do metabolismo do ferro, hemograma, leucograma e marcadores de infecção pelo vírus HIV-1. **Resultados:** A mediana da concentração sérica de hepcidina em indivíduos saudáveis foi de 235,5 µg/L e o intervalo de referência estabelecido entre 114.477 µg/L. As concentrações de hepcidina foram semelhantes entre os indivíduos saudáveis 235,5 (114.477 µg/L) e ART-naive 274 (128.409 µg/L), enquanto que nos grupos que faziam uso da terapia antirretroviral a concentração foi elevada, INTR com 444 (124,580 µg/L) e o grupo IP com 412 (185,548 µg/L).No grupo ART-naive a concentração sérica de hepcidina teve uma correlação com a concentração de ferro ($r = 0,278$; $p < 0,05$), com a carga viral ($r = 0,259$; $p < 0,05$) e com o número de linfócitos T-CD4+ ($r = 0,280$; $p < 0,05$). No grupo INTR a concentração sérica de hepcidina correlacionou-se negativamente

com o número de neutrófilos segmentados (r = -0,379; $p < 0,05$) e com o número de monócitos (r = -0,443; $p < 0,05$). Dos indivíduos portadores do vírus HIV-1, 18,6% (37) apresentaram anemia por deficiência de ferro com hepcidina elevada. A menor concentração de ferro foi encontrada no grupo ART-naive (75 ± 27 µg/dL), quando comparado com os demais grupos INTR = 82 ± 35 µg/dL e IP = 88 ± 40 µg/dL) ($p < 0,05$). **Discussão:** A concentração sérica de hepcidina apresentou-se elevada em indivíduos que faziam uso da TARV, sem presença de inflamação independentemente do regime de tratamento, promoveu alterações hematológicas, com eritropoiese ineficiente, e desenvolvimento de anemia ferropênica, devido a alterações no metabolismo e na disponibilidade de ferro. Nossos dados sugerem que a hepcidina contribui para a reprodução viral de indivíduos ART-naive e que em indivíduos que fazem uso da TARV a terapia de uso crônico estimula a síntese hepática de hepcidina, por mecanismos ainda não descritos. **Conclusão:** A terapia antirretroviral auxilia no aumento da concentração sérica de hepcidina, o que favorece o desenvolvimento de alterações hematológicas em indivíduos HIV-1 com carga viral suprimida.

36 PAPEL DA MICROSCOPIA DIGITAL NA AVALIAÇÃO DE ANORMALIDADES DA SÉRIE ERITROCITÁRIA NO SANGUE PERIFÉRICO

Fenzi DDA, Neto ANA, Ferreira TZ, Takiri IY, Miura TES, Franchini CAC, Volani LM, Chauffaille ML, Goncalves MV, Sandes AF

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: A análise morfológica da série vermelha em esfregaços de sangue periférico por microscopia manual é um componente essencial do hemograma para avaliação diagnóstica de anemias. No entanto, em laboratórios com grandes volumes, ela é uma técnica trabalhosa que requer uma equipe altamente treinada, com baixa variabilidade entre os observadores. Sistemas de microscopia digital, como o CellaVision DM System, fazem uma pré-caracterização das células com o uso de uma rede neural artificial e proporcionam um comparativo de imagens captadas com um banco de dados interno. Atualmente, a microscopia digital encontra-se integrada na rotina laboratorial de vários serviços, mas o foco principal é a análise de série branca. Recentemente, um novo *software* para análise avançada da série vermelha encontra-se disponível para o sistema CellaVision, que avalia 21 parâmetros morfológicos dos eritrócitos de acordo com sua cor, tamanho, forma e inclusões celulares. **Objetivo:** Comparar a análise microscópica manual da série vermelha com a microscopia digital e determinar os pontos de corte do sistema digital para detecção das diversas anormalidades morfológicas das hemácias. **Métodos:** Foram avaliadas 37 amostras de sangue periférico de pacientes sem alterações de série vermelha e 133 amostras de pacientes com alterações de série vermelha. Os seguintes parâmetros foram avaliados: cor: policromasia; tamanho: macrocitose e microcitose; forma: poiquilocitose, células em alvo, esquizócitos, drepanócitos, esferócitos, eliptócitos, dacriócitos e acantócitos; inclusões: Howell-Jolly. Pela microscopia manual, esses parâmetros foram categorizados como ausentes, raros, alguns e numerosos. A microscopia digital foi feita pelo aplicativo CellaVision Advanced Red Blood Cell (RBC)®, que avalia cerca de 2.000 hemácias em oito campos microscópicos (objetiva 100x, ocular 22 mm) por caso e quantifica as alterações encontradas como % das hemácias. Valores de corte para definição de negativo (ausência de anormalidade) e positivo (presença de anormalidade) foram definidos pela análise dos 37 casos normais, o ponto de corte foi definido como média + 2 desvios-padrão dos casos normais pela microscopia manual. Sensibilidade e especificidade foram calculados para os diferentes pontos de corte. **Resultados:** Os valores de ponto de corte, sensibilidade e especificidade para cada parâmetro foram: policromasia: 1,18%, S: 62,5%, E: 90%; microcitose: 5,03%, S: 100%, E: 75%; macrocitose: 10,75%, S: 88,9%, E: 100%; poiquilocitose: 7,82, S: 83,3%; E: 88,9%, células em alvo: 0,1%; S: 100%, E: 79,2%; esquizócitos: 1,93%, S: 50%, E: 93,3%; drepanócitos: 0,044%, S: 90,91, E: 100%; esferócitos: 0,44% S: 100%, E: 95,3%; eliptócitos: 1,18%, S: 100%; E: 96,15%; dacriócitos: 1,62%, 72,4%; E: 93,55%; acantócitos: 5,4%, S: 57,14%, E: 100%; e corpúsculo de Howell-Jolly: 0,22, S: 93,75%, E: 100%. **Conclusão:** O aplicativo CellaVision Advanced Red Blood Cell (RBC) acelera e simplifica o processo de revisão morfológica, detecta e pré-classifica a maioria das anormalidades da série vermelha de uma forma sensível e específica, de acordo com os pontos de corte definidos. No entanto, é importante ressaltar que a avaliação e a reclassificação das imagens por um observador experiente ainda é necessária, especialmente em parâmetros que apresentam baixa sensibilidade na detecção de casos com raras hemácias de morfologia anômala.

37 ANEMIA IN OLDER POPULATION: PREVALENCE, COMORBIDITIES AND CLINICAL IMPLICATIONS

Mota AGM, Ribeiro MMS, Mendona PS, Aguiar APN, Falcão LB, Lima EOC, Magalhães SMM

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

Introduction: The absolute number of elderly people has increased substantially in many countries, especially in Brazil. The population-aging process brings the emergence of health problems related to older age, such as the high prevalence of comorbidities, polypharmacy, chronic degenerative diseases, chronic inflammation, nutritional deficiencies and hospitalization. Anemia is common among the elderly and its incidence increases with age. The etiology of anemia is complex and can be multifactorial. It is well known that anemia is not part of the senescence process, and therefore has to be systematically investigated. **Objectives:** To systematically evaluate anemia in sequential patients aged 60 years and more in a university hospital and propose an objective algorithm of evaluation. **Methods:** This was an observational, descriptive and prospective study. Anemia was defined using the WHO criteria (Hb < 12 g/dL for women and Hb < 13 g/dL for men). Based on Hb levels, the patients were classified in four groups: mild anemia with Hb 10–12 g/dL (women) and 10–13g/dL (men); moderate anemia with Hb 8–9.9 g/dL; severe anemia with Hb 6,5–7.9 g/dL and very severe anemia with Hb 6.5 g/dL. A proposed algorithm of investigation was followed, and it included nutritional, inflammatory, infectious, metabolic, and hormonal causes, before a bone marrow examination was performed (morphology and cytogenetics) when appropriate. **Results:** A total of 110 sequential elderly patients were included between 2015 and early 2018. They were predominantly female (67.3%) and most were aged from 70 to 79 years (38.2%). The anemia was classified as mild in 2.7% of the patients, moderate in 43.6%, severe in 32.7%, and very severe in 21%. Normocytic and normochromic anemias were the most common type of anemia (60.9%). Only 20.9% of the patients reported previous transfusion. Most patients presented two or more comorbidities. The most frequent was systemic arterial hypertension, present in 44.5% of the patients, followed by diabetes mellitus in 28.2% and chronic kidney disease in 18.2%. One diagnosis was established in 27.3% anemia of inflammatory disease was the most prevalent cause. Myelodysplastic syndrome was diagnosed in 9.1% patients. **Discussion:** Age-associated pathophysiological changes of the hematopoietic system are well described. As they age, hematopoietic stem cells gradually lose their self-renewal and regenerative potential, with an increased susceptibility to anemia in the presence of hematopoietic stress. According to WHO, anemia in the elderly is considered a public health problem and it is of foremost importance for the health authorities to cope with this challenge. Prevalence of anemia increases with age and exceeds 20% in those aged 85 years and older. The algorithm of investigation proposed herein was objective and feasible. **Conclusion:** Anemia should not be accepted as an inevitable consequence of aging. A cause is found in most elderly patients. The most common causes of anemia in the elderly are chronic disease and iron deficiency. A systematic evaluation of every patient is mandatory.

DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIAS HEMOLÍTICAS

38 PÚRPURA MICROANGIOPÁTICA TROMBÓTICA: RELATO DE DOIS CASOS SUBMETIDOS À TERAPIA DE TROCA PLASMÁTICA

Silva RS, Pena ALB, Souza FCMA, Boechat TO

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

Introdução: Púrpura trombocitopênica trombótica é uma microangiopatia trombótica rara e potencialmente fatal. A PTT adquirida é causada por um mecanismo autoimune que leva à deficiência de ADAMTS13. É definida pela presença de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e sinais clínicos de isquemia. **Objetivo:** Relatar dois casos de PTT acompanhados em centro de hematologia do Rio de Janeiro que foram submetidos a terapia de troca plasmática, além do uso de rituximab, mostraram resposta hematológica completa. **Material e métodos:** Foi feita revisão de prontuário de dois pacientes diagnosticadas com PTT entre 2017 e 2018. Revisão bibliográfica foi feita no PubMed com os descritores *Purpura thrombotic thrombocytopenic* e *Thrombotic microangiopathies*. Foram selecionados artigos de revisão dos últimos 10 anos. **Resultados:** Foram estudadas duas pacientes com quadro compatível com anemia microangiopática. Ambas apresentavam adinamia e equimoses como sintomas iniciais e foram ao serviço de hematologia após exames evidenciarem níveis hematimétricos e plaquetas baixos. A primeira paciente apresentava à admissão: Hto 27%, Hb 9,2 g/dL, Plaq 5.800, LDH 2.744 e visualização de esquizócitos em sangue periférico. Recebeu pulsoterapia e manutenção de corticoterapia, reposição regular de plasma e foi submetida a sete sessões de troca plasmática sem resposta plaquetária satisfatória e níveis hematimétricos não sustentados. Classificada como PTT refratária, com resultado de ADAMTS13 (após troca plasmática) de 13% e inibidor positivo, foi iniciado rituximab e submetida a mais seis sessões de troca plasmática com boa recuperação laboratorial. Houve elevação de hematócrito, plaquetas e diminuição de LDH nas primeiras sessões de troca plasmática após a primeira dose de rituximab. Recebeu alta bem clinicamente, com hemograma normal. A segunda paciente apresentava à admissão: Hto 20%, Hb 7,6 g/dL, Plaq 24000, LDH 1781 e visualização de esquizócitos em sangue periférico. Foi submetida à pulsoterapia com manutenção de corticoterapia, reposição de plasma e plasmaférese, apresentou resposta clínico-laboratorial satisfatória após a 6ª sessão. O procedimento foi suspenso por cinco dias, o que levou à recaída laboratorial, quando as sessões foram retornadas e mantidas até o resultado de ADAMTS13 (após troca plasmática) de 39%. Foram então feitas três doses de rituximab e mais quatro sessões de plasmaférese, recebeu alta bem clinicamente com resposta hematológica completa. **Discussão:** A PTT adquirida pode ter diferentes espectros clínicos e respostas à terapia. Os achados constantes e que devem remeter a esse diagnóstico são a presença de trombocitopenia grave e anemia microangiopática. Troca plasmática e corticoide são o tratamento inicial, mas recaídas podem ocorrer. Nesse contexto, o rituximab surge como importante agente. Os casos relatados acima são exemplos de como os pacientes podem responder individualmente à terapia de troca plasmática e como a dosagem do ADAMTS13 é importante para a conclusão diagnóstica e orientação de tratamento. **Conclusão:** A PTT é uma doença potencialmente fatal. É importante incluí-la entre os diagnósticos diferenciais sempre que houver trombocitopenia e anemia microangiopática para que prontamente seja instituída terapêutica adequada. O tratamento consiste em troca plasmática, corticoide e o uso do rituximab, que resultam em remissão em aproximadamente 90% dos pacientes.

39 STROKE AND SICKLE CELL DISEASE

Ribeiro LC[a], Teixeira MB[a], Sudario LC[b], Rodrigues DOW[b]

[a] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brazil*
[b] *Fundação Hemominas, Divinópolis, MG, Brazil*

Objective: To identify associated factors related to cerebrovascular disease among patients with sickle cell disease (SCD). **Methods:** Prospective cohort of 188,916 children submitted through the Newborn Screening Program between 1998 and 2007. One hundred and thirty-five children with SCD treated at a secondary care regional public service were included. The analyzed variables were: types of hemoglobinopathies, coexistence with alpha thalassemia, beta-globin chain haplotypes and cerebrovascular disease (CVD). The final statistical analysis was performed with 116 children by chi-squared test in the SPSS 14.0 program. **Results:** 56.9% had sickle cell anemia. The prevalence of coexistence with alpha thalassemia was 30.2%, and the Bantu haplotype was identified in 80.2% of the cases. The incidence of cerebrovascular disease was 17.2%. The coexistence with alpha thalassemia ($p > 0.353$) and the presence of the Bantu haplotype ($p > 0.071$) were not significantly related with the occurrence of cerebrovascular disease. Confidence interval was 95%. **Conclusions:** There is a high incidence of cerebrovascular disease among children with SCD. The genetic characteristics studied – coexistence with alpha thalassemia and beta-globin chain haplotypes – could not be associated with cerebrovascular disease. We identified that the male patients presented more thrombotic events in this study. The heterogeneity between populations previously evaluated, the non-reproducibility between studies, and the necessity of identification of factors associated with cerebrovascular disease in patients with SCD indicate the necessity of conducting further research to demonstrate the relevance of genetic factors in CVD related to SCD.

40 PERFIL METABOLÔMICO EM PACIENTES COM ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

Rabelo IB, Chiba AK, Moritz E, Silva IDCG, Silva CAR, Barros MMO, Bordin JO

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma condição clínica rara com hemólise mediada pela fixação de imunoglobulinas na superfície dos eritrócitos com ou sem ativação do complemento. Metaboloma é a soma da configuração genética de um organismo aos fatores externos a ele expostos. O perfil metabolômico envolvido na AHAI ainda não foi descrito e pode ser a chave para novas descobertas acerca do mecanismo de hemólise autoimune. **Objetivo:** Descrever um perfil de metabólitos relacionados à AHAI, maior hemólise e risco de recaída. **Casuística e método:** Analisamos o plasma de 31 pacientes com AHAI primária comparados ao plasma de 150 indivíduos saudáveis com o uso da espectrometria de massa (kit AbsoluteIDQ p180, Biocrates, Áustria). A análise estatística foi feita pelo *software* disponível no site http://www.metaboanalyst.ca/. **Resultados:** Dos 95 metabólitos encontrados nos pacientes com AHAI, quatro acilcarnitinas, duas fosfatidilcolinas (PC), dimetilarginina assimétrica (ADMA) e três esfingomielinas estavam aumentadas com grande significância estatística. Houve aumento de PCs e poliaminas (espermina e espermidina) no grupo de pacientes com AHAI e maior atividade hemolítica. A relação entre "PC ae 34:3/PC ae 40:2" foi preditora de recaída com especificidade de 81% e sensibilidade de 100%. **Discussão:** O aumento de esfingomielina nos pacientes com AHAI pode perpetuar linfócitos T regulatórios deficientes no reconhecimento de eritrócitos como self. Acúmulo de ADMA pode causar regulação negativa de NF-k de macrófagos e induzir um dos mecanismos de autoimunidade já conhecidos. O excesso de PCs nos pacientes com AHAI e maior hemólise pode perpetuar linfócitos T efetores com maior susceptibilidade à autoimunidade e aumentar a produção de anticorpos contra antígenos eritrocitários. O aumento de poliaminas no grupo de maior hemólise pode induzir autoimunogenicidade de DNA e interferir na diferenciação de macrófagos. Por fim, a presença da relação "PC ae 34:3/PC ae 40:2" como preditor de recaída poderá auxiliar na identificação de casos que necessitem de seguimento mais amiúde ou terapias de segunda linha mais precocemente. **Conclusão:** Nossos dados demonstram um perfil distinto de metabólitos nos pacientes com AHAI, bem como nos indivíduos com maior atividade hemolítica. A relação "PC ae 34:3/PC ae 40:2" mostrou-se um forte preditor de recaída de AHAI.

41 ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA SECUNDÁRIA A PRÓTESE VALVAR METÁLICA

Moraes LD[a], Castro HP[a], Kersting VR[a], Seguti ACFS[a], Oliveira VDRES[a], Saiki THM[a], Júnior RCS[a], Ríos IB[a], Sanches MDS[a], Ferreira FSB[b]

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

Objetivo: Relatar um caso de anemia hemolítica causada por prótese valvar disfuncional, ressaltar o processo de investigação diagnóstica, a fisiopatologia e o tratamento feito. **Material e métodos:** Análise de prontuário médico, anamnese e revisão bibliográfica. **Resultados:** Paciente de 62 anos, do sexo masculino, apresentava quadro de anemia hemolítica (hemoglobina de 8,6) com reticulocitose, bilirrubina

indireta de 1,33, DHL de 2070 e esquizócitos no esfregaço de sangue periférico. O teste de Coombs direto foi negativo e o paciente apresentava sopro cardíaco e histórico de implante de próteses valvares mecânicas aórtica e mitral devido a febre reumática. Ressonância magnética cardíaca e ecocardiograma transesofágico evidenciaram leaks paravalvares e foi proposto tratamento com implante de plug e prótese para fechamento dos vazamentos. Após ser submetido a dois procedimentos percutâneos, o paciente apresenta melhoria clínica e laboratorial, com DHL, bilirrubina e hemoglobina em curva de retorno à normalidade. **Discussão:** Trata-se de paciente portador de anemia hemolítica com a presença de esquizócitos, DHL elevado e Coombs negativo. O paciente fez referência a ser portador de valvulopatia reumática, mas não sabia de problemas relacionados com a implantação das próteses. Apresentava bom estado geral e queixava-se de astenia. Por não ter plaquetopenia e insuficiência renal, foram excluídas as hipóteses de púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítica urêmica. No histórico do paciente não havia sinais de hemólise antes da colocação das próteses, excluíram-se processos congênitos e o Coombs negativo afastou processos autoimunes. Foi submetido a avaliação com ressonância magnética e ecotransesofágico que revelou leaks paravalvulares e confirmou o diagnóstico. O tratamento é com plugs, prótese Amplatzer, transcateter, com punção transseptal, com queda do DHL e aumento da hemoglobina. **Conclusão:** A investigação diagnóstica baseada na anamnese é fundamental na hematologia. Ao observar um caso com um DHL extremamente elevado faz-se necessário questionar os principais diagnósticos, pois muitos ameaçam a vida do paciente. O tratamento deste paciente e sua resposta positiva reforçam esse conceito.

42 HEMOGLOBINAS ENCONTRADAS NO LABORATÓRIO DE ANEMIA HEREDITÁRIAS DO HEMOCENTRO DE RIBEIRÃO PRETO

Arcodepani MRA[a], Borges JS[a], Coelho IG[a], Pinto ACS[b], Orellana MD[a], Covas DT[a,b]

[a] *Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[b] *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Introdução: O Laboratório de Anemias Hereditárias estuda as hemoglobinas das amostras através do método HPLC (*High performance liquid chromatography*) ou cromatografia líquida de alta resolução. Cerca de 800 tipos de hemoglobinas variantes já foram caracterizados em todo o mundo. No laboratório, identificam-se as hemoglobinas mais frequentes, como F, A, S, C, D. Amostras de hemoglobinas variantes que não são identificadas através do método HPLC enviamos para o Laboratório de Biologia Molecular, onde são feitas a genotipagem e a identificação da deleção/mutação. O uso desse método é importante no diagnóstico laboratorial das hemoglobinopatias, permite uma melhor identificação e quantificação das hemoglobinas. **Objetivo:** Identificar as diferentes hemoglobinas encontradas através da análise feita pelo método HPLC em 2017 no Laboratório de Anemias Hereditárias do Hemocentro de Ribeirão Preto. **Métodos:** A análise foi feita por cromatografia líquida de alta resolução, ocorreu a separação das frações de hemoglobinas por eluição em coluna de troca iônica em sistema fechado (HPLC- Variant Bio Rad), Kit Beta Talassemia Short, que permite a caracterização, através de janelas específicas, de Hb F, C, D, S e outras variantes. **Resultados:** Em 2017 foram feitas 1.149 análises de hemoglobinas no Laboratório de Anemias Hereditárias. Nesse total, fizemos um levantamento dos diferentes tipos encontrados. Detectamos hemoglobinas comuns já de rotina do laboratório, assim como hemoglobinas variantes. Entre elas existem algumas que não são identificadas pelo método HPLC e são então enviadas já com o direcionamento do gene a ser pesquisado ao Laboratório de Imuno-hematologia Avançada, onde é feita a pesquisa molecular das mutações das hemoglobinas. As hemoglobinas identificadas foram: 383 AA (normal), 116 AS (traço falciforme), 21 AC (traço C), 06 AD (traço D), 436 SS (anemia falciforme), 97 SC (hemoglobinopatia SC), 04 SD (hemoglobinopatia SD), 49 traço beta talassêmico, 18 S beta + talassemia, sete S beta 0 talassemia, oito C homozigoto, um C beta talassemia, três definidos pelo método HPLC. **Conclusão:** Em 2017 o Laboratório de Anemias Hereditárias fez 1.149 identificações de hemoglobinas e observamos a maior incidência de perfis normais de hemoglobina, traço falciforme e anemia falciforme.

43 DISTRIBUIÇÃO DOS HAPLÓTIPOS DA HEMOGLOBINA S NO BRASIL: DO QUILOMBO À CIDADE

Dantas AO, Barros LFS, Santos M, Câmara RBG

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Objetivo: Fazer uma revisão bibliográfica sobre a distribuição e prevalência dos tipos de haplótipos da hemoglobina na população brasileira e em comunidades quilombolas do país. **Material e métodos:** De 10/01/2017 a 12/05/2018 foram coletados dados de artigos nas plataformas NCBI e Google Acadêmico. Como critérios de inclusão, foram usados os artigos que evidenciaram a frequência da distribuição dos haplótipos da globina S e suas peculiaridades, tanto na população quilombola quanto em cada região brasileira. Os critérios de exclusão foram artigos que abordavam outras hemoglobinopatias que não a anemia falciforme ou ainda os que abordavam anemia falciforme, mas não a distribuição dos haplótipos; artigos repetidos e trabalhos feitos em outros países. **Resultados:** Após pesquisa, obtiveram-se 873 artigos, dos quais 33 foram selecionados. De acordo com os dados, a região Nordeste apresenta predomínio do haplótipo Bantu em Recife (81,1%) e Natal/Mossoró (75,5%); do haplótipo Benin na Bahia (52,9%; 48%; 45,6%; 48,8%); e há uma divergência quanto a Fortaleza, onde um estudo mostra 66,2% Bantu e 22% Benin e outro 41,2% Bantu e 55,9% Benin; o haplótipo Camarões mostra-se como uma especificidade de Natal/Mossoró (6,6%). Na região Norte há prevalência do haplótipo Bantu, e o haplótipo Senegal é mais incidente em relação às demais regiões brasileiras, 12,2% em Macapá, 10,9% em Belém, 33% em Curial, 29% em Pacoval e 29% em Trombetas. Estudos na região Sudeste reafirmaram o predomínio do haplótipo Bantu no Brasil: Vale do Ribeira (81,4%), São Paulo (66,2% e 55%), Rio de Janeiro (54% e 72,9%) e Triângulo Mineiro (64,8%). Na região Sul também foi observada a prevalência do haplótipo Bantu nordeste do Paraná (62%), Porto Alegre (67,3% e 66%) e Curitiba (76%). E se observam poucos estudos relacionados aos haplótipos na região Centro-Oeste. **Discussão:** Essa heterogeneidade haplotípica brasileira pode ser explicada pelas diferentes rotas escravistas existentes durante o seu período colonial. A primeira rota de tráfico a ser estabelecida saía do nordeste africano, onde predomina o haplótipo Senegal, e chegava a Recife. Com as lavouras açucareiras no Nordeste brasileiro, a rota de tráfico mudou, passou a sair da Baía de Benin, onde predomina o haplótipo Benin, e chegou a Salvador. Com a mudança da capital para o Rio de Janeiro, após a descoberta do ouro em Minas Gerais, comércio de escravos passou a ser estabelecido com a região da Angola, onde predomina o haplótipo Bantu. Vale ressaltar que a baixa frequência do haplótipo Senegal deve-se ao fato de que esse haplótipo chegou ao país por um curto período e para uma determinada região, atualmente predomina apenas na região Norte. **Conclusão:** Os dados mostraram que há predomínio do haplótipo Bantu no país; o haplótipo Benin também está presente em todas as regiões, tem alta frequência na Bahia; já a elevada incidência dos haplótipos menos frequentes na maioria dos estados, como o Senegal (alta prevalência especialmente no Pará) e o Camarões (alta prevalência no Rio Grande do Norte), reflete particularidades do tráfico de escravos. Apesar disso, percebe-se que há uma escassez de dados disponíveis na literatura, o que dificulta tanto o estudo da heterogeneidade clínica da doença quanto o estudo sobre as rotas do tráfico negreiro; são necessários, pois, mais estudos acerca do tema.

44 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DO HEMOCENTRO COORDENADOR DE SERGIPE

Teles WS[a], Jesus PAC[b], Silva LCMN[b], Santana JVF[a], Menezes AN[a], Santos RDL[a], Santos MRD[b], Silva APBP[b], Santos CAD[a]

[a] *Hemose Hemocentro, Aracaju, SE, Brasil*
[b] *Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil*

Objetivo: Analisar o perfil epidemiológico de pacientes portadores de anemia falciforme atendidos no Hemocentro Coordenador de Sergipe (Hemose). **Material e métodos:** O estudo foi feito por meio de uma abordagem quantitativa, através da análise de dados de 263 pacien-

tes com anemia falciforme, obtidos a partir de prontuários e fichas de atendimento disponível em arquivos do setor ambulatorial e transfusional do Hemose, correspondentes a janeiro de 2000 a agosto de 2017. Foi construído um banco de dados e foram registradas informações como gênero, faixa etária, grupo sanguíneo, fenotipagem Rh, quantidade de transfusões recebidas, naturalidade, continuidade no programa, última visita ao hemocentro e medicamentos em uso. **Resultados:** Foi verificada uma prevalência maior da doença no indivíduo do sexo feminino, correspondente a 51,7%. Com relação à faixa etária, o intervalo de 20 a 29 anos foi o mais prevalente, o que correspondeu a 25,1%. Observou-se, ainda, que as bolsas do tipo sanguíneo O+ são as mais representativas (38%) nas transfusões e que os fármacos mais prescritos foram Exjade (6,8%), Hydrea (30,4%) e ácido fólico (51,7%). **Discussão e conclusão:** Essa doença, que apresenta caráter crônico, genético e hereditário, também precisa ser estudada e se levar em consideração as particularidades sociais e econômicas dos pacientes. Destaca-se, assim, a importância do diagnóstico precoce e da terapêutica farmacológica e transfusional para melhoria da expectativa e qualidade de vida dos portadores da siclemia, bem como o investimento em projetos de cunho científico que promovam a disseminação desse atendimento especializado a todos os níveis da saúde nacional.

45 USO DE AMOSTRA ISOLADA DE URINA PARA *SCREENING* DE MICROALBUMINÚRIA EM CRIANÇAS PORTADORAS DE DOENÇA FALCIFORME

Blum PB, Pessoa DMF, Claro AMM, Reghin APNB, Abreu VRS, Mendona MP, Ivankovich DT

Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar se a dosagem de microalbuminúria em amostra isolada de urina (MCI) pode ser usada como teste de triagem de comprometimento renal em pacientes pediátricos portadores de doença falciforme (DF). **Métodos:** Estudo epidemiológico seccional com pacientes de dois a 18 anos, portadores de doença falciforme, de abril de 2015 a maio de 2016. Foram coletadas no mesmo momento amostra de urina de 24 horas e amostra de urina isolada, em ambas as amostras foi feita dosagem de microalbuminúria. Considerados alterados os valores de MCI > 30 mg/g de creatinina e de MC24h 30 mg/24h. Feita análise descritiva do perfil dos pacientes estudados e dos resultados da MCI e da MC24h e considerado que os pacientes com alteração na MC24h eram portadores de lesão renal e a partir da identificação dos doentes foram avaliadas sensibilidade e especificidade da MCI. **Resultados:** Foram avaliados 86 pacientes com média de 10,6 anos (2,1-18). Tinham anemia falciforme (HbSS) 54 pacientes (62,8%), 26 (30,2%) HbSC, quatro (4,7%) $HbSB^0$ e dois (2,3%) $HbSB^+$. Estavam em uso de hidroxiureia 35 pacientes (40,7%) e o tempo de uso da medicação variou de três meses a 13 anos, média de 5,3 anos. A MC24h estava aumentada em seis (7,0%) pacientes e 11 (12,8%) apresentaram MCI aumentada. Apenas um paciente (16,7%) teve resultado falso-negativo (MCI normal e MC24h aumentada) e seis (54,5%) apresentaram MCI aumentada e MC24h normal (falso-positivo). Nessa amostra, a sensibilidade do teste de MCI foi de 83,3%, especificidade de 92,5% e acurácia de 91,8. **Discussão:** Estudos mostram prevalência de microalbuminúria aumentada em crianças portadoras de doença falciforme de 15,5% a 26,5%. Em nosso estudo verificamos prevalência de 7% quando avaliada a MC24h e de 12,8% pela MCI, frequência inferior à desses estudos, mas devemos levar em consideração que os estudos avaliaram apenas a MCI, na maioria foram avaliadas apenas crianças com o genótipo HbSS e que não estavam em uso de hidroxiureia (HU). Tendo em vista que a MC24h é considerada o exame padrão-ouro para detecção precoce de dano renal, conforme observado em vários estudos feitos em diabéticos, devemos considerar que a determinação da MBI é mais fácil de ser feita na prática clínica, porém poucos estudos em doença falciforme foram feitos para comprovar sua confiabilidade. **Conclusão:** Apesar do n pequeno, nosso estudo sugere que MBI pode ser usado como teste de triagem inicial para avaliar a presença de microalbuminúria aumentada em crianças portadoras de doença falciforme, é um exame com boa sensibilidade e especificidade, de fácil coleta. Porém, sugerimos que os pacientes que apresentarem alteração na MCI, devem fazer MC24h para confirmação da lesão renal e instituição de tratamento precoce.

46 TREATING SEVERE COLD AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA WITH RITUXIMAB

Colombo DA, Ferreira CAM, Moliterno NV, Bueno APS, Portugal ACRD

Hospital Alcides Carneiro (HAC), Petrópolis, RJ, Brazil

Objective: Report of a severe case of cold autoimmune hemolytic anemia refractory to corticosteroids, which responded to rituximab. **Introduction:** Autoimmune hemolytic anemia in children typically involves warm-reactive IgG that binds to the red cells at 37°C. In some rare occasions, cold-reacting antibodies are involved, and clinical symptoms appear with exposure to cold. Cold-reacting antibodies are related to two entities classified according to the type of the immunoglobulin involved and clinical findings. They are namely: (1) Cold agglutinin disease and (2) Paroxysmal cold hemoglobinuria. **Material and methods:** Case report after chart review of autoimmune hemolytic anemia in a 12-year-old child successfully treated with rituximab. **Results:** A 12-year-old male patient was admitted to Hospital Alcides Carneiro, Petrópolis, Brazil, presenting with nausea, reduced food intake, headache, intense fatigue and reddish urine for 3 days. No symptoms of infectious diseases were noted, but yellow fever vaccination 8 weeks before symptoms' onset was reported. The patient was drowsy, tachypneic, pale 4/4+ and had intense jaundice. Laboratory results were as follows: hemoglobin 2.3 g/dL, reticulocytes 12%, lactate dehydrogenase (LDH) 1,099 U/L, indirect bilirubin 3.0 mg% and urine analysis with traces of hemoglobin. The direct Coombs test was positive 4/4+, with anti-C3d and anti-C3c. Serologic tests for syphilis, dengue fever, HIV, HTLV-1, HBV, HCV, cytomegalovirus, parvovirus B19 and Epstein-Barr virus were all negative. The Donath-Landsteiner test was inconclusive. The patient underwent a bone marrow aspirate and biopsy, which showed erythroid hyperplasia, with lymphocytic B polyclonal subpopulations and the karyotype normal. The patient was kept warm and received immunoglobulin and a high dose of methylprednisolone intravenously. During the first treatment week, 7 units of red blood cell concentrate were transfused. After seven days without improvement, intravenous rituximab, 375 mg/m² every week, was given. After the second dose of rituximab the patient presented progressive hemoglobin increment. At the last outpatient follow-up, 5 months after hospital discharge, the hemoglobin was 11 g/dL, the reticulocytes were 1,1%, the direct Coombs test was negative, indirect bilirubin was 0,3 mg/dL, and LDH was 296 U/L, indicating remission of the hemolytic anemia. **Discussion:** Cold agglutinin disease (CAD) is rare and it most often affects females in the seventh decade of life. It is relatively uncommon in children. This patient presentation is consistent with paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH). Nowadays, the PCH is mostly founded in childhood after viral infections, often varicella, but also measles, mumps, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, adenovirus, respiratory syncytial virus (RSV), and influenza A. Cases were also described after vaccination for measles and pneumococcal disease, but we did not find reports after yellow-fever vaccine. Response to corticosteroid are typically. The treatment with rituximab produced a fast response in our case. This treatment has been reported in some isolated cases, but stronger evidence from larger cohorts is not available. **Conclusion:** The case presented highlights the association of hemolytic anemia and yellow fever vaccine. Moreover, the prompt improvement after rituximab administration warrants further investigation.

47 PROPOSTA DE FLUXOGRAMA PARA O DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA COM BASE EM SUA PATOGÊNESE

Dias LG, Fernandes KM, Gonalves LJB, Bianchi JVDS

Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma anemia hemolítica adquirida, considerada rara devido a sua baixa incidência, afeta de dois a seis indivíduos por milhão de habitantes. Desenvolve-se devido a uma mutação somática heterogênea no gene PIG-A que impede ou diminui significativamente a síntese da âncora glicosilfosfatidil inositol, torna as células mais sensíveis ao sistema complemento. Geralmente, segue curso clínico composto por hemólise intravascular, disfunção medular em longo prazo e possíveis quadros de trombose, essa é a maior causa de mortalidade. A doença é classifica-

da de acordo com os critérios de diagnóstico e curso clínico, pode se tratar de clássica, associada à outra doença hematológica e subclínica. Devido a sua variabilidade nos sintomas e à possibilidade de associação ou ser confundida com outras doenças como anemia aplástica e síndrome mielodisplásica, é importante a análise do histórico clínico do paciente para solicitação de exames adequados e diagnóstico correto. A abordagem das informações mais recentes sobre a HPN foi feita a partir da avaliação desde a patogênese até o diagnóstico para a construção de um fluxograma com finalidade de facilitar um protocolo básico e usual para o diagnóstico correto da doença. **Métodos:** Foi feita uma revisão sistemática que contemplou artigos e livros para o embasamento teórico na elaboração do fluxograma em que foram compilados todos os dados referentes aos sintomas, exames feitos e diagnóstico laboratorial. **Resultados:** Pacientes que apresentam como sintomas dor abdominal, astenia, disfagia, fadiga, fraqueza, indisposição com ou sem quadro de trombose devem fazer exames de urinálise, testes bioquímicos e hemograma com contagem de reticulócitos. Caso o paciente apresente hemossiderina e hemoglobinúria, LDH e BI aumentados, haptoglobina, fosfatase alcalina, ferro sérico, hemoglobina, hematócrito e hemácia diminuídas e RDW aumentado, deve-se desconfiar de uma anemia hemolítica. Para diferenciar entre as adquiridas e imunes é necessário fazer teste de antiglobulina direto (TAD) e caso dê negativo será uma anemia hemolítica adquirida. Quando o paciente apresenta TAD negativo é importante que seja feito o teste de Ham e de sacarose como testes de triagem; seu resultado positivo ou negativo deve ser seguido pela citometria de fluxo com os principais marcadores da HPN, que são o CD55 e CD59. A presença desses marcadores associado à reticulocitose é uma HPN clássica e, se associado à reticulocitopenia, é necessária a solicitação de mielograma e biópsia de medula, no qual, se for constatada insuficiência medular, é indicativo de HPN associada a outra doença, como anemia aplásica, síndrome mielodisplásica ou outras mielopatias. Nesse caso devem ser feitos testes citogenéticos para a sua definição. **Discussão:** Devido à grande variabilidade no curso clínico da HPN, é imprescindível um conhecimento amplo dos testes diagnósticos, assim como das principais manifestações clínicas, para um diagnóstico adequado. O desenvolvimento do fluxograma facilita um protocolo básico e usual para o diagnóstico correto da HPN. **Conclusão:** O fluxograma estabelecido garante a linearidade da solicitação de exames, parte dos primeiros sintomas clínicos até os que limitam para uma anemia hemolítica adquirida, compila os testes de triagem até os específicos para o diagnóstico.

48 SOBREVIDA E MORTALIDADE EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA FALCIFORME EM DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS

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

[a] *Centro Universitário de Jales (UNIJALES), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[c] *Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil*
[d] *Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil*
[e] *Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Objetivo: A expectativa de vida de pessoas com doença falciforme (DF) aumentou consideravelmente devido ao acompanhamento clínico e aos tratamentos feitos. Entretanto, a gravidade clínica, a resposta a tratamentos e a sobrevida variam muito entre os pacientes. Com isso, esse trabalho apresenta a sobrevida em indivíduos com DF e a mortalidade em diferentes faixas etárias. **Material e métodos:** Foram avaliados 451 indivíduos com DF provenientes do Hemorio e acompanhados em dois estudos: 59 crianças em um estudo prospectivo de maio de 2012 a abril de 2016, com média de 40,5 ± 4,5 meses (mínimo de 32 e máximo de sete); e 392 indivíduos no estudo retrospectivo desde 2011 com média de 25 ± 14,4 anos (mínimo de cinco e máximo de 65). De acordo com a faixa etária, o grupo foi separado em: Crianças I (até quatro anos); Crianças II (5-10); Adolescentes (11-19) e Adultos (acima de 20). O genótipo da DF e os haplótipos da globina beta-S foram avaliados por PCR-RFLP. Para a avaliação da sobrevida, foi feita a curva de Kaplan-Meier. **Resultados:** Dos 451 indivíduos, 26 (5,7%) vieram a óbito. No subgrupo Crianças I foram três (5,0%), todas SS (anemia falciforme [AF]), duas meninas, uma com sete meses e haplótipo Bantu/Benin (óbito por broncoaspiração) e outra com 15 meses, haplótipo Bantu/Bantu (óbito por PNM e inflamação); e um menino com 10 meses, haplótipo Bantu/Bantu (óbito por causa desconhecida). A ocorrência de óbito no subgrupo Crianças I foi de 5,0%, mostrou que a sobrevida dessas crianças está na faixa de 95,0%. Na análise da curva de sobrevida, o risco de óbito nas crianças com DF foi maior até os 15 meses. No subgrupo Crianças II não verificamos óbito. No subgrupo Adolescentes, cinco indivíduos (3,9%) vieram a óbito, quatro do gênero feminino e um do masculino. A média foi de 18,6 ± 0,9 anos (mínimo de 18 e máximo de 20). Todos os indivíduos apresentavam AF e um era Bantu/Bantu. No subgrupo Adultos, dos 18 (8,5%) indivíduos que vieram a óbito, 13 eram femininos e cinco masculinos. A média foi de 45,7 ± 12,0 anos (mínimo de 21 e máximo de 62). Todos os indivíduos apresentavam AF, nove (50,0%) Bantu/Bantu, seis (33,3%) Bantu/Benin e três (16,7%) haplótipo Bantu/Atípico. No subgrupo Adolescentes, a maior causa de óbito foi a septicemia, com 60,0% dos casos, e no subgrupo Adultos a STA foi responsável pela maioria dos óbitos, com 44,4% dos casos. Na análise de sobrevida, observou-se que de 20 a 40 anos a taxa de sobrevida das pessoas com AF fica em torno de 90,0%. Entre 40 e 60 anos, a sobrevida diminui, varia de 50,0 a 80,0%. Após os 60 anos, a sobrevida dos indivíduos com DF fica abaixo de 40,0%. **Conclusão:** Mesmo que a expectativa de vida das pessoas com DF tenha ultrapassado os 40 anos, ainda há muitas incertezas quanto à sobrevida dos indivíduos com AF. Os resultados apresentaram que o risco de morte desses indivíduos é alto até os 15 meses e na vida adulta em torno dos 18 anos. Após os 40 anos, as pessoas com AF podem ser consideradas sobreviventes.

Auxílios: Fapesp processo nº2011/14168-5 e processo nº2016/18449-2. Faperp processo nº147/2014. CNPq.

49 SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA ATÍPICA: UM RELATO DE CASO

Maman MJC, Bonetti DF, Nadas GB, Mucillo GM, Silva NC, Schmoeller RN, Ricci VHP, Silveira VM

Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC, Brasil

Introdução: A síndrome hemolítico urêmica (SHU) é caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, lesão renal aguda e trombocitopenia. A forma típica da doença se dá por infecção por *E. coli* produtora da toxina Shiga (STEC) ou por *S. dysenteriae* tipo 1. A forma atípica (SHUa) diferencia-se da primeira por não apresentar sintomas de gastroenterite e ter quaisquer outras etiologias, a principal é a mediada por complementos. **Objetivo:** Expor um caso atípico, que é uma condição rara e grave, de prognóstico ruim e alta mortalidade. Tem incidência de 2,0 casos por milhão ao ano na população geral e prevalência de 3,3 casos por milhão em menores de 18 anos, com valores mais baixos em adultos. Em virtude disso, é de fundamental importância relatar este caso raro, com o objetivo de acrescentar novas informações sobre a doença. **Material e métodos:** Coleta de dados por revisão de prontuários e resultados de exames. **Resultados:** Paciente masculino, 18 anos, branco, previamente epiléptico, havia sete anos em remissão, atendido em serviço de emergência com crise convulsiva. À investigação, foram evidenciadas anemia hemolítica (hemoglobina 7,8 g/dL e LDH 853 UI/L), trombocitopenia (plaquetas 128.000/mm³) e lesão renal (creatinina 17 mg/dL e ureia 121 mg/dL). A principal hipótese aventada foi de microangiopatia trombótica, foi descartada púrpura trombocitopênica trombótica por dosagem de ADAMST13 > 100%. Foi feita biópsia renal, que evidenciou região cortical com padrão necrótico, oito glomérulos sem hipercelularidade e algumas alças capilares ectasiadas, por vezes com trombos, acompanhadas de necrose nos comprimentos tubular e vascular, notaram-se interstício edemaciado e restos celulares; região medular com túbulos que apresentavam alterações epiteliais degenerativas com material amorfo intraluminal, consistente com a proposição clínica de microangiopatia trombótica (síndrome hemolítico-urêmica *like*). O tratamento foi feito com plasmaférese, diálise e Eculizumab, além de apoio com Losartana, Anlodipino, Apresolina, Monocordil, Carbamazepina e Fenobarbital, apresentaram os últimos exames laboratoriais os seguintes valores: hemoglobina 9,9 g/dL, plaquetas 114.000/mm³, LDH 336 UI/L, creatinina 9,2 mg/dL, ureia 149 mg/dL, complemento C3 45,1 mg/dL e C4 19,1 mg/dL, com melhoria parcial

dos sintomas, porém com difícil controle das crises convulsivas. **Discussão:** O diagnóstico da SHUa é desafiador. A suspeita e a confirmação diagnóstica baseram-se na tríade clássica (trombocitopenia, lesão renal e anemia hemolítica microangiopática), fundamentadas com exames laboratoriais e anatomopatológico, que foram compatíveis com o previsto pela literatura. Ainda, para a forma atípica, a dosagem dos complementos pode auxiliar na busca pela etiologia mais comum, nesse caso a dosagem de C3 reduzido e C4 dentro dos valores de referência sustenta o diagnóstico. **Conclusão:** A síndrome hemolítica urêmica atípica tem importância clínica pela sua raridade, gravidade e alta taxa de mortalidade, que justificam este relato de caso. Apesar disso, o paciente apresentou uma melhoria parcial com a terapia instituída.

50 A IMPORTÂNCIA DO SETOR DE PEDAGOGIA DO HEMOCENTRO-JFO PARA CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME: UM OLHAR PARA O FUTURO

Oliveira DB

Fundação Hemominas, Divinópolis, MG, Brasil

Introdução: Considerando que a criança acometida por doenças crônicas, como a doença falciforme (DF), encontra dificuldades no processo de escolarização em virtude da recorrência de atendimentos médicos, internações e intercorrências, observamos a necessidade de acompanhamento pedagógico para esses pacientes. Frente a isso, o Setor de Pedagogia do Hemocentro de Juiz de Fora (JFO) dá apoio a essas crianças e aos profissionais da educação que recebem em suas salas alunos com DF. O setor conta também com uma brinquedoteca, que objetiva promover momentos lúdicos para as crianças que aguardam atendimento. **Objetivo:** Apresentar o trabalho desenvolvido pelo Setor de Pedagogia do Hemocentro. **Métodos:** 1) Atendimento pedagógico – Sabe-se que a educação de qualidade é direito de todas as crianças e que é através da educação que o indivíduo se insere ativamente na sociedade e obtém melhores condições de vida. Dessa forma, é fundamental assegurar que as crianças com DF tenham seus direitos garantidos e usufruam de uma educação plena, capaz de transformá-los em indivíduos atuantes da sociedade. Diante das queixas e através de avaliações diagnósticas, são agendados atendimentos pedagógicos, com vistas a sanar ou amenizar as dificuldades encontradas por essas crianças. Cabe ressaltar que grande parte da dificuldade dessas crianças é oriunda do excessivo número de faltas devido a internações, consultas e intercorrências, o que dificulta o acompanhamento do calendário escolar. Além disso, há casos agravados em função da ocorrência de AVCs. Compreende-se que o ambiente escolar constitui importante papel na vida da criança, por isso o Setor de Pedagogia busca estabelecer contato com as escolas dos pacientes com o objetivo de informar as peculiaridades da DF. Por meio desse contato os profissionais da educação podem auxiliar melhor os alunos dentro da escola. 2) Hemobrinque/Brinquedoteca – As crianças que aguardam consultas e exames têm à sua disposição o Hemobrinque. Esse espaço serve para amenizar o tempo de espera e a ansiedade desses pacientes através de jogos, leitura, oficinas e brincadeiras direcionadas, consideram-se o ambiente e a capacidade de cada criança. Essas atividades são desenvolvidas também na sala de transfusão. Além desse momento de descontração, o brincar permite a criança desenvolver a autoestima, a capacidade de concentração e a imaginação, além de contribuir para a socialização com os pares. **Conclusão:** Frente ao trabalho feito cotidianamente no Hemocentro, podemos observar que o atendimento pedagógico é capaz de amenizar as dificuldade das crianças, pois as atividades são direcionadas e individuais, o que facilita a obtenção de melhores resultados no processo ensino-aprendizagem. Além disso, o atendimento auxilia o trabalho do professor na escola. A parceria com as escolas vai ao encontro do objetivo de garantir uma educação de qualidade, além de reforçar a ideia de permanência na escola e continuação dos estudos. A recreação e os atendimentos na sala de transfusão amenizam o sofrimento dos pacientes infantis, que são submetidos constantemente a procedimentos dolorosos e a uma rotina de idas ao consultório médico. Diante disso, destaca-se a importância do Setor de Pedagogia, que atua na manutenção dos estudos com vistas a melhores oportunidades para o futuro desses pacientes e proporciona momentos prazerosos dentro do ambulatório.

51 HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA CLÁSSICA EM CRIANÇA DE 11 ANOS: RELATO DE CASO

Fonseca GS[a], Monteiro MLGDR[b], Freitas PHA[a]

[a] *Centro de Terapia Oncológica Catalão, Catalão, GO, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil*

Objetivo: A hemoglobinúria paroxística noturna é uma doença rara e mais comum em adultos jovens, embora casos pediátricos já tenham sido relatados. É secundária à mutação no gene ligado ao X da PIG-A, leva à perda de proteínas de membrana ancoradas ao GPI, torna a célula vulnerável à hemólise pelo sistema complemento. **Relato de caso:** Paciente de gênero feminino de 11 anos em acompanhamento desde outubro de 2017, com diagnóstico inicial de anemia hemolítica autoimune, apesar de TAD (teste da antiglobulina direta) persistentemente negativo, e mantinha franca atividade hemolítica, a despeito de corticoterapia. Foi transferida de serviço hematológico, feita revisão diagnóstica e confirmada HPN clássica por imunofenotipagem. Os demais diagnósticos diferenciais de anemias hemolíticas TAD negativas (doenças de membrana, deficiências enzimáticas e hemoglobinopatias) foram investigados e descartados. A paciente aguarda início de tratamento com Eculizumabe. **Discussão:** A HPN é uma doença heterogênea e deve ser considerada em todas as situações de anemias hemolíticas com TAD (teste da antiglobulina direta) negativo, tromboses em sítios não usuais e em síndromes de falências medulares. Por ser uma doença rara e ainda desconhecida por grande parte dos médicos, é subdiagnosticada e vários pacientes recebem inadvertidamente tratamentos ineficazes por causa de diagnósticos etiológicos errôneos. **Conclusão:** O presente caso se torna ainda mais relevante diante da raridade da doença no contexto pediátrico (cerca de 40 casos relatados), há algumas peculiaridades na apresentação clínica nessa faixa etária, tais como a menor incidência de hemoglobinúria.

52 ANÁLISE FUNCIONAL DO GENE FOXO3 NA INDUÇÃO DE HEMOGLOBINA FETAL EM CÉLULAS K562

Albuquerque FP[a], Martins DAP[a], Neto PLF[a], Franca RFO[b], Araújo AS[a], Costa FF[c], Bezerra MAC[a], Araujo ARL[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Fundação Oswaldo Cruz/PE, Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

As β-hemoglobinopatias são conhecidas como desordens genéticas com ampla distribuição mundial e prognóstico clínico crônico e variável. Essas patologias têm seus sintomas e sequelas amenizados com o aumento dos níveis de hemoglobina fetal (HbF; $\alpha 2\gamma 2$). Os únicos fármacos autorizados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) são a L-glutamina e hidroxiureia, que mesmo eficiente para manutenção e controle do desenvolvimento das principais manifestações clínicas desses pacientes necessitam de pré-requisitos para o seu uso. O fator de transcrição *Forkhead Box* O 3 (FOXO3) foi descrito como um regulador fisiológico do processo maturativo eritroide e apontado como um regulador positivo dos níveis de HbF. No presente trabalho, avaliamos os níveis de expressão do gene FOXO3 em pacientes portadores de hemoglobinopatias e, para melhor entender a fisiopatologia da doença, fazemos a subclonagem do gene FOXO3 em um sistema de expressão lentiviral, subsequentemente avaliamos o seu papel como possível indutor positivo dos genes produtores das cadeias gama globínicas (HBG1 e HBG2). Na sequência, avaliamos a indução dos genes precursores de HbF (HBG1 e HBG2). No cenário clínico, a expressão do FOXO3 foi significativamente maior em pacientes portadores de doença falciforme quando comparados com doadores saudáveis (HbAA) e pacientes com β-talassemia ($p < 0,001$). Além disso, a expressão diferencial de FOXO3 foi associada com o desenvolvimento de úlcera de membros inferiores ($p < 0,005$). Foi observada uma tendência ($p = 0,06$) ao aumento da expressão de FOXO3 nos pacientes com duas ou mais manifestações clínicas. O mesmo foi observado quando o número de complicações clínicas dos pacientes no último ano foi associado aos níveis de HbF: pacientes com duas ou mais complicações apresentaram níveis mais baixos de HbF, embora essa diferença não tenha atingido significado estatístico ($p = 0,182$). Não houve correlação entre os níveis de expressão de FOXO3 e a dosagem de HbF ($r = -0,12$). Diante da suposta atividade do gene FOXO3 no controle do estresse oxidativo, foram feitos experimentos que avaliaram a taxa de ROS e de NO na cultura celular e foi mostrado um papel significativo do

gene no aumento da produção de NO ($p = 0,0001$), bem como no controle de ROS produzidos pelas mitocôndrias.

53 PANCREATITE AGUDA NA DOENÇA FALCIFORME: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DOR ABDOMINAL

Queiroz VC[a], Balbino AC[a], Vicari P[a], Almeida MR[b], Rosa TAO[b], Figueiredo VLP[a]

[a] *Serviço de Hematologia do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Serviço de Clínica Médica do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A doença falciforme (DF) é caracterizada por anemia hemolítica crônica e crise vaso-oclusiva (CVO) dolorosa. A oclusão vascular na DF é um processo complexo e é responsável pela maioria das manifestações clínicas da doença. A dor abdominal é um componente importante da crise dolorosa vaso-oclusiva e pode mimetizar doenças como apendicite aguda e colecistite. A pancreatite aguda raramente é incluída como causa de dor abdominal em pacientes com doença (CVO). Quando ocorre, pode resultar de obstrução biliar, mas em outros casos pode ser uma consequência da oclusão microvascular que causa isquemia. **Objetivo:** Discutir um importante diagnóstico diferencial de dor abdominal na DF. **Relato de caso:** Paciente masculino de 58 anos, portador de DF (HbSS), com quadro de dor abdominal em faixa, afebril, associado a inapetência, náuseas e vômitos, piora ao deambular e melhora com posição antálgica. Apresentara quadro de dor semelhante havia oito dias, porém com menor intensidade e melhoria com hidratação. Ausência de ingestão alcoólica ou medicamentosa que justificasse o quadro. Exames laboratoriais evidenciaram Hb 5,6 g/dL com leucócitos de 8,0 x 10^3/L sem desvios, plaquetas 200 x 10^3/L, desidrogenase lática 2.205 U/L, alanina aminotransferase de 25 U/L, aspartato aminotransferase de 70 U/L, fosfatase alcalina 123 U/L, GGT 207 U/L, amilase 1119 U/L e lipase 2313 U/L, ureia 223 mg/dL e creatinina 5,3 mg/dL, proteína C reativa 0,34 mg/dL, bilirrubina total 3,15 mg/dL e bilirrubina indireta 2,04 mg/dL. Feita ultrassonografia com Doppler de abdome que evidenciou "barro biliar" sem sinais inflamatórios agudos e ausência de trombos arteriais ou venosos. A angiotomografia computadorizada de abdome e pelve excluiu isquemia mesentérica e evidenciou densificação difusa dos planos adiposos peripancreáticos sem áreas de necrose ou coleção intrapancreática. Aventada hipótese de pancreatite aguda de etiologia biliar e paciente foi tratado clinicamente de forma conservadora, recebeu suporte dialítico conforme demanda com excelente resolução do quadro agudo. **Discussão:** A dor abdominal é uma queixa comum durante a CVO da DF. Praticamente todos os órgãos abdominais podem ser afetados devido ao ingurgitamento capilar, falcização, hipercoagulabilidade e estase no *vasa vasorum* dos vasos maiores. Estima-se que 10% dos pacientes são hospitalizados anualmente com dor abdominal aguda. As causas mais frequentes são colecistite aguda, obstipação por opioides, necrose papilar renal, sequestro hepático, sequestro esplênico, infecção urinária, úlcera péptica e isquemia intestinal. A pancreatite isquêmica aguda é uma complicação muito rara da CVO. As características clínicas são indistinguíveis de outras causas de abdome agudo e representam um desafio diagnóstico. O diagnóstico é estabelecido com base na suspeita clínica, evidência bioquímica e achados radiológicos. Além da dor abdominal, nosso paciente apresentava lipase sérica elevada e achados tomográficos de pancreatite aguda. Não houve evidência de drogas, álcool, trauma, toxina ou etiologia obstrutiva. Sugeriu-se, portanto, que a pancreatite era provavelmente causada por etiologia isquêmica falciforme. **Conclusão:** A pancreatite aguda de etiologia isquêmica deve ser considerada como importante diagnóstico diferencial em qualquer paciente com DF que apresente dor abdominal, uma vez que a abordagem terapêutica precoce é crucial para a boa evolução desses quadros.

54 FAIXA DE VALORES DE HB A2 E HB F EM INDIVÍDUOS COM HB S/β-TALASSEMIA POR MEIO DE ANÁLISE CROMATOGRÁFICA

Dias LV, Chaves NA, Okumura JV, Nascimento PPD, Torres LS, Carrocini GCS, Lobo CLC, Domingos CRB

Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Estabelecer a faixa de valores de Hb A_2 e de Hb F em brasileiros com a interação Hb S/B-tal por meio de cromatografia líquida de alta performance (HPLC, Trinity Biotech) como parâmetro de indicativo diagnóstico. **Material e métodos:** Usaram-se amostras de sangue periférico de 29 indivíduos com a interação Hb S/β-talassemia, 17 do sexo masculino e 13 do feminino, com valor mediano de 15,5 anos (0-39), 14 desses referentes à mutação CD- 39, 11 à mutação IVS I-6 e quatro à mutação IVS I-110, cujo diagnóstico para Hb S/B-tal foi obtido por meio de triagem laboratorial. Nessa, fizeram-se resistência globular osmótica, eletroforese em pH alcalino (8,6) e ácido (6,4), morfologia eritrocitária e quantificação das frações de Hb por meio de HPLC e a confirmação do genótipo foi feita por análises moleculares por PCR-RFLP para a Hb S e PCR-AE para as mutações de talassemia beta. **Resultados:** Entre o grupo de pessoas com a mutação CD-39 foram encontrados para Hb A_2 valores medianos de 6,3%, 2,2% e 7,6% para valor mínimo e máximo, respectivamente. Para Hb F encontraram-se mediana de 11,5% e 3,3% e 84,0% de valor mínimo e máximo. Para mutação IVS I-6, Hb A_2 apresentou mediana de 4,4% e valor mínimo 1,6% e máximo 6,1%. Já para Hb F, a mediana foi de 4,7% e valor mínimo de 0,0% e máximo 36,1%. Por fim, na mutação IVS I-110 foi identificada uma mediana de 6,5%, o valor mínimo foi de 5,1% e o máximo de 7,3% para Hb A_2 e para Hb F 3,7% corresponderam à mediana e 2,4% e 7,7% foram os valores mínimo e máximo, respectivamente. **Discussão:** Sabe-se que as anemias hemolíticas com presença da hemoglobina S (Hb S) denominam-se doença falciforme (DF), seja pelo predomínio da Hb S em homozigose (Hb SS), denominada anemia falciforme (AF), ou associada a outras alterações que formam heterozigotos, como a interação entre a variante e beta talassemia, a exemplo de Hb S/β^+, Hb S/β^0 talassemia, Hb SC, Hb SD, entre outras. A variante Hb S/ pode ocorrer pela ausência na produção das cadeias (Hb S/β^0), em que as principais mutações na população brasileira são CD-39 (C>T, rs11549407) e IVS-I-1 (G>A, rs33971440), e pela diminuição parcial das cadeias (Hb S/β^+), as mutações IVS1-I-110 (G>A, rs35004220) e IVS-I-6 (T>C, rs35724775) são as mais comuns. Os resultados obtidos condizem com o esperado, uma vez que nas mutações em que há ausência de cadeias beta (β) existe uma quantidade superior de cadeias livres para se ligarem às cadeias e/ou em detrimento às mutações em que há apenas diminuição das cadeias (β^+), o que, por conseguinte, resultou em valores maiores de Hb A_2 e/ou Hb F. **Conclusão:** Nossa população apresenta um caráter semelhante aos estudos encontrados na literatura, em que indivíduos com mutações β têm maiores níveis de Hb A_2 e Hb F.

55 FREQUÊNCIA DO POLIMORFISMO RS3800231 DO GENE FOXO3 E SUA RELAÇÃO COM A GRAVIDADE CLÍNICA EM INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME

Bernardo VS[a], Torres FF[a], Silva DGH[a], Chaves NA[a], Nascimento PPD[a], Lobo CC[b], Belini-Junior E[c], Domingos CRB[a]

[a] *Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas, Departamento de Biologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil*
[b] *Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[c] *Laboratório de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campus de Três Lagoas (CPTL), Três Lagoas, MS, Brasil*

Objetivo: Verificar a frequência genotípica e alélica do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs3800231 (35-2764A>G) do gene FOXO3 em indivíduos com anemia falciforme (AF) e fazer análise comparativa entre o SPN e a gravidade clínica apresentada por esses indivíduos. A relação desse SNP com a gravidade pode revelar resultados promissores na investigação de fatores genéticos capazes de atuar como moduladores das diferentes gravidades na AF. **Material e métodos:** Foram analisadas 118 amostras de indivíduos provenientes do Hemorio, 70 mulheres e 48 homens. O diagnóstico da AF foi feito pelos testes clássicos de hemoglobinopatias (fragilidade osmótica NaCl a 0,36%, eletroforese em pH alcalino e em pH ácido e quantificação das hemoglobinas por cromatografia líquida de alta performance – Ultra2 Resolution, Trinity Biotech) como teste confirmatório, foi feita a análise da mutação por biologia molecular. Para genotipagem do SNP rs3800231 foi usado PCR-RFLP e a gravidade clínica foi categorizada pelo *Sickle Cell Disease Severity Calculator* em leve, intermediária e grave. Os testes estatísticos foram feitos no *software* GraphPad Prism 7. **Resultados:** A frequência genotípica do SNP foi de 68,64% AA (homozigoto selvagem); 23,72% AG (heterozigoto) e 7,62% GG (homozigoto mutante). A frequência alélica corres-

pondente foi 0,81 para A e 0,19 para G, semelhante à observada para algumas populações africanas, cuja *Global minor allele frequency*, ou MAF, é igual a 0,260, regiões essas que apresentam frequência aumentada de AF. Já para o teste de equilíbrio de Hardy-Weinberg verificou-se que o SNP encontra-se fora de equilíbrio, indica um aumento na frequência dos heterozigotos para a próxima geração. Ao relacionar a frequência do SNP com a gravidade, verificou-se uma diferença significativa (p = 0,004) para a presença do alelo mutante (G) entre indivíduos com clínica intermediária/grave. **Discussão:** A AF apresenta como característica marcante uma grande heterogeneidade clínica, mesmo entre indivíduos com genótipos idênticos, particularidade que ressalta a importância da busca por novos marcadores genéticos que poderiam atuar como moduladores genéticos, é uma ferramenta promissora para que, no futuro, prognósticos individualizados possam contribuir para a decisão terapêutica e/ou a implantação de novos tratamentos. A análise comparativa, descrita anteriormente, sugere um possível efeito agravante do alelo mutante na gravidade clínica da AF. Embora a maior frequência de G esteja aparentemente relacionada a maior gravidade dos casos, deve haver outras possíveis relações que façam a frequência dessa aumentar na amostra estudada. Estudos recentes consideram o gene FOXO3 como alvo potencial para tratamento de diversas doenças que limitam o tempo de vida, como tumores, vários estados patológicos do sistema cardiovascular e acidente vascular cerebral e relacionam alterações nesse gene com casos clínicos que resultam em hematopoese anormal, sugere que mutações apresentadas nessa sequência genética possam ser um dos gatilhos responsáveis na heterogeneidade de processos fisiológicos relacionados com a AF. **Conclusão:** Assim, a investigação dessa variante em patologias nas quais alterações hematológicas são características importantes representa um ótimo alvo para a avaliação desse como possível modulador genético.
Financiamento: Fapesp (processo 2018/00345-1).

56 USE OF AN AUTOMATED PYROSEQUENCING TECHNIQUE FOR THE CONFIRMATION OF SICKLE CELL DISEASE

Martino CC[a], Alencar CS[b], Proietti AB[c], Loureiro P[d], Maximo C[e], Werneck D[c], Gaburo N[a], Kelly S[f], Sabino EC[a]

[a] *Instituto de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina (FM), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *LIM/03, Laboratório de Medicina Laboratorial, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil*
[c] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[d] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brazil*
[e] *Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[f] *Blood Systems Research Institute, San Francisco, USA*

Background: The diagnosis of sickle cell disease (SCD) is made by hemoglobin assays such as high-performance liquid chromatography (HPLC), isoelectric focusing, cellulose acetate electrophoresis, and citrate agar electrophoresis. Those assays are easy to perform and used in large scale newborn screening in many countries including Brazil. The tests however may not easily differentiate S 0 thalassemia from SS, and in this case hemoglobin (HBB) gene sequencing is necessary. **Objective:** To develop a high throughput DNA-based confirmatory assay for SCD. **Methods:** We developed an automated pyrosequencing technique (PyS) based on QIAGEN technology (Hilden, Germany) to determine the SCD genotype. Primer sequences were designed using the software Pyromark Assay by Design as follows: Forward 5'ATTGCTTACATTTGCTTCTGACAC3', Reverse 5'ACCAACTTCATCCACGTTCAC3'. PCR was performed with the PyroMark PCR Kit (QIAGEN) using 100 ng/L of DNA according to the manufacturer's protocol. The analysis was performed using Pyrogram (PQ24 Software) version 2.1. The technique was evaluated with 2,749 samples with sufficient DNA from 2,795 patients enrolled in the Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study-III (REDS-III) Brazil SCD Cohort that recruited patients in four Brazilian states (São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, and Pernambuco). Patients were previously tested using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) to diagnose SCD as part of routine clinical care. **Results:** The PyS assay concurred with 1,881 HbSS and 601 HbSC HPLC results and those samples were considered confirmed. All samples with discrepant results between HPLC and PyS (n = 167) or concordant PyS = HBAS and HPLC suggested S + or S 0 (n = 100) were submitted to Sanger sequencing of the HBB gene to assign a final SCD genotype. The PyS assay correctly identified 139 of the discrepant results and 97 of the HBAS results. Of the 159 HbAS samples confirmed by Sanger to be consistent with S thalassemia genotype, 80 samples were classified as S 0 thalassemia and 79 as S + thalassemia. The most frequent mutations of S 0 and S + were HBB: c.118C>T (Gln40Stop) and HBB c.92 + 6T>C, respectively. **Conclusion:** The PyS assay correctly identified 2,718 (98.9%) of the 2,749 tested samples and proved to be satisfactory for large-scale confirmatory testing. This study also permitted to describe the most common + and 0 mutations in a large multi-site SCD cohort in Brazil.

57 ENVOLVIMENTO DE SUBTIPOS DE MONÓCITOS E CITOCINAS INFLAMATÓRIAS NA FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME

Junior ALS[a], Garcia NP[a,b], Santos APCD[a], Soares GAS[a], Costa TCC[c], Costa AG[a,b,c], Filho OAM[d], Paula EV[e], Marie AMA[a,b,c]

[a] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas (Hemoam), Manuas, AM, Brasil*
[b] *Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[c] *Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicada a Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Boca do Acre, AM, Brasil*
[d] *Instituto René Rachou (Fiocruz-Minas), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[e] *Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença genética inflamatória crônica que pode levar a doenças vasculares e consequentemente ao acidente vascular cerebral, o qual contribui para alta morbidade e mortalidade nesses pacientes. Essa doença apresenta alto grau de vaso-oclusão e consequente disfunção endotelial, além da ativação de células da imunidade inata como monócitos, os quais são recrutados por citocinas e quimiocinas para o vaso sanguíneo obstruído e podem contribuir para o processo inflamatório local. **Objetivo:** Avaliar o papel dos subtipos de monócitos e citocinas na fisiopatologia da anemia falciforme. **Material e métodos:** Foi usado sangue periférico e soro coletados em tubos de EDTA e gel separador, respectivamente, de 30 pacientes diagnosticados com anemia falciforme (HbSS) e em estado estacionário e de 53 amostras de doadores saudáveis para o grupo controle. Fez-se a imunofenotipagem das subpopulações de monócitos por citometria de fluxo com o uso de marcadores específicos (CD14, CD16, CD80 e HLA-DR), analisados pelo programa FlowJo v.7.1. A dosagem das citocinas TNF-α, IL-1β, IFN-γ, IL-12 e IL-6 foi feita com o Kit Bio-Plex Pro Human Cytokine Standard 27-Plex por meio da técnica de Luminex, analisadas por meio do *software* Bioplex Manager, do qual obtivemos resultados em pg/mL. A análise dos dados foi feita por meio do *software* GraphPad Prism v. 5.0 com o uso do teste de Mann-Whitney *two-tailed* com intervalo de confiança de 95% e os dados considerados com significância estatística foram os que apresentaram p valor < 0,05. **Resultados:** Não foi identificada diferença estatística entre os monócitos clássicos (p = 0,0561) e não clássicos (p = 0,2534) entre os grupos de doadores saudáveis (DS) e pacientes com anemia falciforme (AF), assim como para os níveis de TNF-α (p = 0,0852). No entanto, na AF foi observado aumento significativo de monócitos inflamatórios (p = 0,0023), assim como para os níveis de IL-1 (p = 0,0001), IFN-γ (p = 0,0032), IL-12 (p = 0,0004) e IL-6 (p = 0,0095) em relação ao grupo DS. **Discussão:** Os níveis aumentados das citocinas IL-1β, IFN-γ, IL-12 e IL-6 favorecem a prevalência dos monócitos inflamatórios. Além disso, podem induzir a polarização para macrófagos em M1. Essas células têm alta habilidade de adesão ao endotélio e recrutamento de outras células do sistema imune, o que pode levar ao agravamento da oclusão microvascular e do quadro clínico. **Conclusão:** Os dados do presente trabalho sugerem que os monócitos inflamatórios e não clássicos e as citocinas secretadas por essas células parecem contribuir para agravar o quadro de inflamação e vaso-oclusão nos pacientes com AF, mesmo em estado estacionário. No entanto, são necessários estudos posteriores com avaliação de outros marcadores e análises mais robustas para correlação com outros parâmetros imunológicos e clínicos.
Apoio: Fapeam, CNPq, Capes, Ufam, Hemoam.

58 HISTÓRICO GESTACIONAL E OBSTÉTRICO DE PACIENTES PORTADORAS DE DOENÇA FALCIFORME ACOMPANHADAS NA IRMANDADE DE MISERICÓRDIA DA SANTA CASA DE SÃO PAULO

Sousa VT, Canado RD

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) é a doença hereditária monogênica mais comum no mundo e caracteriza-se por anemia hemolítica crônica permeada de eventos repetidos de vaso-oclusão que determinam, progressivamente, inúmeras complicações clínicas, elevada mortalidade e pioria da qualidade de vida. A gravidez é uma situação potencialmente grave para as pacientes com DF, assim como para o feto e para o recém-nascido. As principais complicações maternas durante a gravidez e o puerpério incluem placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, abortos espontâneos, retardo de crescimento intrauterino, parto prematuro, mortalidade perinatal, infecções, insuficiência cardíaca congestiva, fenômenos tromboembólicos e toxemia gravídica. **Objetivo:** Analisar o histórico gestacional e obstétrico de pacientes portadoras de DF acompanhadas na IMSCSP. **Metodologia:** Estudo retrospectivo de corte transversal do histórico gestacional e obstétrico de mulheres com diagnóstico de DF e em acompanhamento no ambulatório de anemias da IMSCSP entre setembro de 2016 e novembro de 2017. **Resultados:** Das 86 pacientes selecionadas, 38 (44%) nunca tinham engravidado e 48 (56%) tinham história de gravidez prévia, total de 96 gestações, mediana de 34 anos, variação entre 19 e 65; 38 (79%) tinham genótipo SS. Observaram-se 28 abortos (30%), com idade gestacional mediana de 11,36 semanas, variação entre quatro e 22 semanas; e 68 partos, 60% na IMSCSP e 40% em outros serviços (públicos ou particulares); 55 (80,9%) foram partos cesarianas, 44 (80%) em gestantes SS. Dos 28 casos de aborto, 24 (86%) ocorreram em gestantes SS, quatro (14%) em S/Beta talassemia e nenhum com genótipo SC. Observaram-se 38 casos de recém-nascidos a termo e 26 de prematuros. Desses, 23 (43%) ocorrem em pacientes com genótipo SS. Apenas três (3,2%) pacientes apresentaram complicações obstétricas maternas durante a gestação, dois casos de pré-eclâmpsia e um de eclâmpsia. Não houve óbito materno. As três principais complicações não obstétricas observadas foram: infecção do trato urinário (13; 14%), crise dolorosa (11; 11%) e síndrome torácica aguda (seis; 6%). Em relação ao histórico transfusional, em 49 (51%) das 96 gestações as pacientes referiram ter recebido transfusão de hemácias. Ao analisar os 28 casos de aborto em 19 pacientes, observamos que em 21 (75%) as pacientes não referiram ter recebido transfusão de hemácias e, portanto, apenas sete casos de aborto (25%) receberam transfusão de hemácias. Por outro lado, das 29 gestantes que não tiveram aborto, 86% haviam recebido transfusão de hemácias. **Conclusão:** Os resultados observados corroboram os dados publicados na literatura e mostram que a gestação em pacientes com DF apresenta elevado risco materno-fetal, clínico e obstétrico, principalmente naquelas com genótipo SS. Além disso, que a terapia transfusional tem se mostrado de grande valia na prevenção de complicações materno-fetais.

59 PESQUISA DA DELEÇÃO (-α3.7) E DA TRIPLICAÇÃO (ααα ANTI3.7KB) DO GENE HBA EM PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

Delarco MF[a], Favero ME[b]

[a] *Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil*
[b] *Departamento de Patologia, Análises Clínicas e Toxicológicas, Hospital Universitário de Londrina, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil*

Introdução: A coexistência da talassemia-α (Tal) pode ser um modificador importante no quadro clínico dos pacientes portadores de anemia falciforme (AF), afeta a sobrevida geral, a frequência das complicações clínicas e também pode modificar as características dos exames laboratoriais desses pacientes. Estudos demonstram que o elevado grau de miscigenação racial presente no Brasil aumenta a probabilidade dessa associação. **Objetivo:** Considerando que a deleção $-\alpha^{3.7kb}$ é a mutação mais comumente encontrada nos casos de Tal, avaliar a frequência dessa deleção e da triplicação ($\alpha\alpha\alpha^{anti3.7kb}$) em pacientes portadores de AF atendidos no Hospital Universitário de Londrina e seu efeito nos parâmetros hematológicos (número de eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio [VCM], hemoglobina corpuscular média [HCM] e HbFetal). **Material e métodos:** Foram incluídos neste trabalho 29 pacientes com diagnóstico de AF e excluídos os pacientes portadores de hemoglobinopatia SC ou S/β-talassemia. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (registro Conep-268), parecer CEP/UEL nº 313/2011. A pesquisa da deleção $-\alpha^{3.7kb}$ e da triplicação $\alpha\alpha\alpha^{anti3.7kb}$ foi feita através do método de GAP-PCR segundo Dodé et al. (1992, 1993). Os pacientes foram separados em dois grupos de acordo com a coexistência da αTal (SS/αTal) ou ausência da mutação $-\alpha^{3.7kb}$ (SS). Os resultados foram submetidos ao teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov, as variáveis com distribuição normal foram analisadas pelo teste *t* não pareado e as variáveis não paramétricas pelo teste de Mann-Whitney, com o programa GraphPad Prism 5.0. Foram consideradas diferenças significativas quando valor de $p \leq 0,05$. **Resultados:** A deleção $-\alpha^{3.7kb}$ foi encontrada em sete pacientes portadores de AF (24,14%), seis (85,7%) apresentaram essa deleção em heterozigose ($-\alpha^{3.7kb}/$) e apenas um (14,3%) apresentou essa deleção em homozigose ($-\alpha^{3.7kb}/-\alpha^{3.7kb}$). A triplicação ($\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha^{anti3.7kb}$) foi observada em apenas um (3,4%) paciente. O número de eritrócitos, a concentração de hemoglobina e o hematócrito foram significativamente maiores no grupo SS/αTal. Os índices hematimétricos (VCM e HCM) e o valor de HbF foram menores no grupo SS/αTal quando comparados com os pacientes do grupo SS, entretanto essa diminuição não foi significativa ($p > 0,05$). **Discussão:** Os resultados encontrados neste trabalho estão de acordo com estudos previamente publicados, nos quais também foi identificado o aumento de eritrócitos, concentração de hemoglobina e hematócrito em pacientes SS/αTal. Entretanto, apesar de se observar uma tendência para a redução dos índices hematimétricos no grupo SS/αTal conforme relatado em estudos prévios, a diferença não foi significativa, provavelmente devido ao grupo avaliado neste estudo (n = 29) ser relativamente pequeno. **Conclusão:** Este trabalho identificou a frequência da coexistência da αTal na população de portadores de AF atendida no HU/UEL. Também foi observado que a coexistência das duas mutações promoveu alterações esperadas nos parâmetros hematológicos, o que mostra a relevância da Tal como modulador da gravidade da AF. Entretanto, outros fatores moduladores também podem influenciar as características clínicas da AF. Dessa forma, a simples presença da mutação não permite prever a evolução da doença nesses pacientes.

60 EXPRESSÃO DE MIRNA NA GRAVIDADE DA ANEMIA FALCIFORME

Biassi TP[a], Guerra-Shinohara EM[b], Moretti PNS[a], Dutra VF[a], Silva AMF[a], Colleoni GWB[a], Figueiredo MS[a]

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

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença complexa, associada a morbidade significativa e mortalidade prematura. Eventos falciformes levam a hemólise intravascular e vaso-oclusão, em associação com inflamação vascular e ativação endotelial. Alvos moleculares, como microRNAs (miRNA), têm sido estudados para detecção de diversas doenças. **Objetivo:** Identificar assinaturas específicas de miRNAs em amostras de plasma de portadores de AF e comparar com índices de gravidade. **Metodologia:** Inicialmente feito *screening* da expressão gênica de 667 miRNAs distintos em quatro amostras de pacientes com elevação da velocidade de regurgitamento da tricúspide (VRT) (G1: 2,5 m/s) e quatro sem elevação de VRT (G2: < 2,5 m/s). Após extração do RNA total essas amostras foram analisadas por PCR em tempo real (StepOne™Real-Time PCR System-Thermofisher) com os sistemas Megaplex™RT Human Pool A e Megaplex™RTHuman Pool Blife (Thermofisher). Para análise usaram-se os programas Expression SuiteSoftware (Thermofisher) e SPSS (19.0, IBM). **Resultados e discussão:** Foram diferencialmente expressos 17 miRNAs entre os grupos G1 e G2 ($p < 0,05$). O miR16 foi considerado um bom candidato a endógeno. Daqueles diferencialmente expressos, cinco miRNAs foram selecionados para validação em 56 amostras de pacientes (miR15b, miR502, miR510, miR544, miR629). Os resultados da expressão relativa 2^{-CT} foram comparados em três índices de gravidade: *Score* de Lesão de Órgão (SLO), *Bayesian Score*, *VRT Score*. Quanto ao miR510: a) foi um bom discriminante para avaliar a gravidade segundo a SLO pela curva

ROC no valor de corte da expressão relativa 0,000331043, sensibilidade 77,8%, especificidade 72,2% e área sob a curva (AUC) de 0,769 (IC95%: 0,666–0,931), $p = 0,008$; b) no *VRT Score* relacionou-se a pacientes com menores VRT, no corte de 0,000331043, sensibilidade 71,4%, especificidade 73,3% e AUC de 0,825 (IC95%: 0,689–0,962, $p = 0,001$). Dessa forma, o miR510 pôde distinguir indivíduos com melhor prognóstico. Já foi relatado que o miR510 tem como alvo regulatório a peroxirredoxina-1 (PRDX1), envolvida na proteção de células contra o estresse oxidativo. Pacientes com AF têm diminuição de óxido nítrico e aumento do estresse oxidativo. Dessa forma, nossos resultados sugerem que pacientes mais graves, nos quais o miR510 encontra-se hipoexpresso, são indivíduos que necessitam da PRDX1 em plena atividade, já que o miR510 diminui/bloqueia a tradução de PRDX1. Quanto ao miR629, teve relação com a gravidade segundo o *Bayesian Score* com ponto de corte de 0,00098544449, sensibilidade 66,7%, especificidade 75% e AUC de 0,729 (IC95%: 0,552-0,907, $p = 0,027$). Sabe-se que a endotelina-1 está aumentada na AF e tem importante papel na manifestação da hipertensão pulmonar. Por sua vez, a endotelina-1 tem relação com a via de sinalização da AKT1, que parece ser regulada pelo miR629. Sugere que esse miRNA pode ter um papel na disfunção endotelial desses pacientes. Os miR15b, miR502 e miR544 não apresentaram associação com os diferentes *scores* avaliados. **Conclusão:** miR510 e miR629 parecem estar hipoexpressos em pacientes mais graves na AF, com provável importância na regulação de manifestações clínicas relacionadas a vasculopatia, embora mais estudos sejam necessários.

61 ESPLENOMEGALIA COM FALCIZAÇÃO DE HEMÁCIAS EM PACIENTE COM TRAÇO FALCIFORME: RELATO DE CASO DE UM PACIENTE ATÍPICO

Figueiredo SSLV, Nunes JC, Santos RAVD, Oliveira KA, Carvalho MRCT, Ramalho MCM, Miranda RPA, Cavalcanti JAL

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Cabedelo, PB, Brasil

Objetivo: Relatar o caso clínico de um paciente portador de traço falciforme, o qual, mesmo em situação de heterozigose, apresentou evidências de falcização das hemácias identificada após procedimento de esplenectomia. **Material e métodos:** Estudo descritivo do tipo relato de caso, com informações retrospectivas, transversais, clínicas, primárias e intervencionais. Esse trabalho foi configurado por meio de revisão do prontuário e entrevista com o paciente, os quais foram submetidos a revisão da literatura. **Resultados:** FMBJ, masculino, 42 anos, foi diagnosticado com traço falciforme aos três anos. A eletroforese de hemoglobina do paciente refere A1 = 56,1%, A2 = 2,6%, F = 2,4% e S = 38,9%, o que caracteriza traço falciforme. O paciente em questão apresentou infecções de repetição, como afecções do trato intestinal e pneumonia, a qual de início não tinha causa esclarecida. Paralelamente, foi constatada, nos seus hemogramas, a persistência das séries branca e vermelha em valores abaixo da referência; situação essa encontrada mais comumente em paciente com a doença falciforme. Durante acompanhamento com hematologista, notou-se crescimento anormal do baço ao exame físico, o que trouxe a necessidade de exame ultrassonográfico. Nesse, foi constatado o volume do órgão de 797,5 cm^3. Em decorrência dos fatos levantados foi indicada e feita a esplenectomia no paciente e na biópsia desse órgão foram encontradas hemácias falcizadas na polpa vermelha com intensa congestão. **Discussão:** A doença falciforme é provocada por uma mutação no cromossomo 11 com substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta da globina, que gera a hemoglobina S em homozigose (Hb SS). Em pacientes que apresentam essa mutação é comum a presença de sintomascomo: crises de vaso-oclusão, dor exacerbada, infecções de repetição, pneumonias, entre outros. Contudo, em pacientes que apresentam hemoglobina S em heterozigose (Hb AS), não é de costume a presença desses sintomas, a menos que estejam expostos ao estresse metabólico ou esforço físico exacerbado. No caso relatado, mesmo o paciente na condição de traço falciforme e na ausência de estresse metabólico ou outros fatos predisponentes houve a presença de sintomatologia típica de anemia falciforme: infecções de repetição, esplenomegalia, pneumonia, febre, mal-estar, entre outros. **Conclusão:** Trata-se de uma condição clínica rara, uma criança heterozigótica para hemoglobinopatia S apresentar manifestações clínicas da doença falciforme. A partir disso, faz-se necessário um estudo dos haplótipos desse paciente, bem como análise gênica dessa mutação em heterozigose para justificar tal fenótipo manifestante.

62 COEXISTÊNCIA DE SARCOIDOSE E DOENÇA FALCIFORME: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Balbino AC, Vicari P, Queiroz VC, Silva MCA, Carreiro VP, Vargas APML, Nogueira DS, Figueiredo VLP

Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A sarcoidose é uma doença inflamatória sistêmica crônica, de etiologia desconhecida, caracterizada por infiltração granulomatosa não caseosa em qualquer órgão. A sarcoidose ocorre a uma taxa de 30 a 40 por 100.000 na população geral e aproximadamente 0,15% dos negros americanos são portadores de doença falciforme (DF). A anemia falciforme (AF) é a forma homozigótica da DF, que inclui um grupo de doenças genéticas caracterizadas pela produção de uma hemoglobina S anormal (HbS). Apesar de tanto a sarcoidose quanto a DF serem distúrbios que comumente afetam a população negra, existem poucos relatos da coexistência de sarcoidose e DF. **Objetivo:** Descrever e discutir caso incomum da coexistência de sarcoidose e DF. **Relato de caso:** Mulher, 47 anos, portadora de DF com quadro febre e vermelhidão em membros inferiores. Inicialmente tratada como erisipela, sem melhoria e início de poliartralgia, eritema nodoso, tosse seca e dispneia. Apresentou sorologias virais (negativas), broncoscopia com lavado broncoalveolar (ambos negativos) e TC de tórax que evidenciaram múltiplos linfonodos e linfonodomegalias em todas as cadeias hilares de até 3,6 x 1,7 cm. Prosseguiu investigação com mediastinoscopia e biópsia de linfodono e foi aventada a hipótese de sarcoidose com síndrome de Loefgren (febre, eritema nodoso, artrite e linfonodomegalia hilar), recebeu prednisona 60 mg/dia empiricamente. O anatomopatológico do linfonodo mediastinal confirmou a suspeita diagnóstica ao evidenciar granuloma de células epitelioides, sarcoidose. **Discussão:** DF é conhecida por suas complicações pulmonares, tais como síndrome torácica aguda (STA), que acarreta alta mortalidade em pacientes adultos e hipertensão pulmonar crônica, descrita em até 30% dos indivíduos com AF e associada a redução da expectativa de vida. Sarcoidose e hemoglobinopatias são dois distúrbios que comumente afetam a população negra americana. A prevalência da sarcoidose é amplamente dependente da etnia e sua mortalidade é estimada em 4,32/1.000.000, principalmente por complicações respiratórias e cardíacas. Embora estudos tenham demonstrado uma maior frequência de traço falciforme em pacientes negros com sarcoidose, relatos da coexistência dessas duas síndromes são raros na literatura. Muitos mecanismos possíveis foram considerados na fisiopatologia da sarcoidose, como infecções por *Mycobacterium tuberculosis*, *Propionium acnes* e *Propionium granulosum*. Por outro lado, a prevalência étnica e o aumento do risco de algumas famílias podem estar associados a suscetibilidade genética nesses grupos. Níveis elevados de citocinas, essas sabidamente elevadas na DF e na STA, tais como TNF-a, IL-8 e IL-12, são também encontrados na fase crônica da sarcoidose. Por esse motivo acredita-se que pacientes com DF e maior prevalência de crises e STA possam ser mais suscetíveis à sarcoidose, apesar dos dados limitados da literatura que confirmem essa hipótese. **Conclusão:** O presente relato demonstra as dificuldades no diagnóstico diferencial de dispneia, tosse e febre em paciente com DF, visto a presença de tantos outros achados comuns para essa patologia.

63 CORRELAÇÃO DO ÂNGULO DE FASE COM VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS, BIOQUÍMICAS E HEMATOLÓGICAS NA ANEMIA FALCIFORME

Cruz NRC[a], Ferreira FO[a], Oliveira NS[a], Brito AS[a], Valente-Frossard TNS[a], Nascimento DP[a], Alvarez-Leite JI[b], Velloso-Rodrigues C[a]

[a] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Campus Governador Valadares, Governador Valadares, MG, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: O ângulo de fase (AngF), obtido por meio da análise por bioimpedância elétrica, é o valor da tangente do arco da relação de reatância *versus* resistência elétrica. AngF é indicador de integridade da membrana celular e da massa celular do corpo, é considerado uma ferramenta prognóstica em doenças crônicas tais como doença renal, hepática, cardíaca e câncer. Nas crianças com anemia falciforme (AF), medidas antropométricas, além de análises bioquímicas e hematológicas, são usadas para acompanhar e prevenir agravamento do quadro

clínico, causado pelos fenótipos de hemólise e vaso-oclusão característicos nessa doença. O perfil de lipídios das membranas de hemácias na doença falciforme foi correlacionado à medida do AngF, porém não foram encontrados estudos que investigassem associação entre marcadores de hemólise e AngF. **Objetivo:** Avaliar associação entre os valores de AngF e marcadores antropométricos, bioquímicos e hematológicos da AF. **Material e métodos:** Foram avaliadas 51 crianças e adolescentes com AF com média de 12,15 anos e 52,9% meninos acompanhados no Hemocentro Regional de Governador Valadares da Fundação Hemominas entre 2015-2018. Foram investigados peso e altura, hemograma, LDH e BT e BI e foi determinado o valor do AngF. O índice de massa corporal (IMC) e a estatura foram analisados considerando a idade. Pelo *software* Who AnthroPlus foram determinados e classificados os valores de escore-z. O AngF foi determinado pela bioimpedância elétrica (TBW, Biodynamics 450). As amostras de sangue foram coletadas no mesmo dia da avaliação antropométrica e da bioimpedância. Com o programa SPSS, versão 20.0, obtiveram-se a média e o desvio-padrão dos parâmetros quantitativos, a correlação de Spearman e a correlação parcial, controlou-se o efeito do sexo e da idade, adotou-se $p < 0,05$. **Resultados:** Houve correlação positiva entre AngF e IMC ($p = 0,04$; r = 0,28), contagem de hemácias ($p = 0,02$; r = 0,33), nível de hemoglobina ($p = 0,01$; r = 0,35) e hematócrito ($p = 0,01$; r = 0,34) e uma correlação negativa com níveis de LDH ($p = 0,01$; r = -0,35). A análise de correlação parcial indicou que o AngF manteve correlação significativa após controle do efeito do sexo e idade para as variáveis hemoglobina ($p = 0,01$; r = 0,34), hematócrito ($p = 0,03$; r = 0,30) e LDH ($p = 0,02$; r = -0,32). **Discussão:** Os resultados indicaram uma associação do AngF com marcadores clássicos de gravidade da AF, destacaram a LDH, que é um marcador importante de hemólise. Pela primeira vez a medida do AngF foi associada a marcadores de hemólise na AF. **Conclusão:** As correlações observadas mostram que o AngF, uma medida simples e não invasiva, poderia ser validado como marcador da gravidade e/ou para monitorar a eficácia de tratamento da AF. Para isso, será necessária determinação do valor de referência da medida do AngF para crianças e adolescentes com AF e grupo controle.

Apoio: Fapemig (CDS-APQ-03522-13); Proex-UFJF e Propp BIC-UFJF/2015-2016; CT-Infra/2013 – Finep.

64 OSTEONECROSE NA DOENÇA FALCIFORME

Souza CRL, Leite JA, Dutra VF, Santos NLSD, Figueiredo MS

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Na população falcêmica, a incidência de osteonecrose (ON) de ossos longos é de 10% a 30%. Acomete especialmente as epífises com vascularização colateral insuficiente, é mais comum em fêmur proximal, úmero proximal e côndilos femorais. Há diminuição do fluxo sanguíneo, o que provoca degeneração da arquitetura trabecular, colapso do osso subcondral e artrose secundária em 70% dos casos; na sua maioria é necessária a intervenção cirúrgica (artroplastia). Mais recentemente, tem sido proposta a implantação de células pluripotentes autólogas no local da ON, aparentemente com bons resultados. Embora não seja manifestação que altere a mortalidade, a qualidade de vida desses indivíduos encontra-se bastante prejudicada. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de ON em indivíduos com doença falciforme (DF). **Material e métodos:** Análise retrospectiva de prontuários de 239 pacientes com DF em acompanhamento regular no ambulatório de hemoglobinopatias da EPM/Unifesp. Foram avaliados: presença de ON por radiografia e/ou ressonância magnética, número de sítios afetados, tratamento do paciente quanto à DF e quanto à ON, além da idade, gênero e hemoglobina (Hb). **Resultados:** Foram identificados 62 pacientes com ON (26%), 44 de 173 (25%) com homozigose para hemoglobina S (SS), 10 de 46 (22%) com hemoglobinopatia SC (SC) e oito de 20 (40%) com s-beta Talassemia (SB) (p = 0,28). Desse total, 19 (30,6%) eram do gênero masculino. Idade média: SS = 34,4 ± 10,1; SC = 52,3 ± 11,2; SB = 33,2 ± 11,6 (p < 0,001, sendo SC6 = SS,SB). Hb média: SS = 8,6 ± 1,4; SC = 10,9 ± 1,1; SB = 10,3 ± 1,6 (p < 0,001, SS6 = SC,SB). Quarenta e três (69%) estavam em tratamento com hidroxiureia, oito (13%) em transfusão regular e 11 (18%) em tratamento conservador. Vinte e três (37%) pacientes apresentaram mais de um sítio de ON, oito (13%) com ON de úmero. Apenas 11 (18%) indivíduos foram submetidos a intervenção cirúrgica. **Discussão e conclusão:** A prevalência de ON encontrada nesta avaliação foi de 26%, sem diferença entre os genótipos, o que está de acordo com os dados de literatura. O menor número de indivíduos do gênero masculino com ON é devido à menor frequência de homens em acompanhamento. A ON foi manifestação mais precoce em pacientes com SS/SB, porém vale lembrar que a sobrevida dos indivíduos SC é maior e que não tivemos possibilidade de identificar a data de diagnóstico da ON, o que pode ter alterado essa estatística. O nível de Hb se correlacionou com o genótipo, e não com a incidência de ON, concordou com dados de literatura. Chama a atenção o pequeno número de pacientes tratados cirurgicamente, o que justifica o fato de grande parte desses apresentar dor crônica, com uso elevado de analgésicos/anti-inflamatórios e consequente maior procura ao sistema de pronto atendimento, onde são erroneamente encarados como crise vaso-oclusiva. Assim, um melhor atendimento a esses indivíduos, com vista à diminuição da dor crônica (com fisioterapia, por exemplo), tratamento cirúrgico ou mesmo o uso de células pluripotentes autólogas é fundamental para a melhoria da qualidade de vida. Entretanto, mais estudos sobre a infusão de células pluripotentes autólogas ainda se fazem necessários.

65 GRAVIDEZ NA ANEMIA FALCIFORME: EXPERIÊNCIA DE UM ÚNICO CENTRO

Dutra VF, Leite JA, Souza CRL, Biassi TP, Figueiredo MS

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A gestação na anemia falciforme (AF, homozigose para a hemoglobina S) frequentemente conduz a significativa morbidade materno-fetal, independentemente do fenótipo, pode agravar as manifestações da doença, como, por exemplo, pioria da anemia, aumento da frequência e gravidade das crises dolorosas e das infecções. Além disso, a AF pode influenciar desfavoravelmente a evolução da gestação com maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia, parto prematuro e baixo peso ao nascimento, entre outros. Não existe ainda consenso sobre o melhor tratamento dessas pacientes durante a gestação, visto que a indicação de transfusão profilática ainda é controversa. **Objetivo:** Avaliar prevalência de gestação e suas características em um grupo de pacientes com AF. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, com análise de prontuário de pacientes com diagnóstico de AF do sexo feminino entre 18 e 50 anos, em acompanhamento regular no Serviço nos últimos cinco anos. Foram avaliados: idade da paciente na gestação, antecedente obstétrico, desfecho da gestação, idade gestacional, peso e Apgar do recém-nascido (RN), transfusão de hemácias (TH) na gestação e complicações. **Resultados:** De 87 pacientes em acompanhamento, observaram-se 17 gestações em 16 pacientes (18%) no período referido. A média foi de 28,5 ± 0,9 anos, 11 (65%) eram primigestas. Apesar de as primigestas terem idade menor (26,5 ± 6,5 *vs.* 33,2 ± 5,7), essa diferença não foi significante ($p = 0,08$). Foram 12 cesarianas, três partos normais, um aborto espontâneo e uma gravidez ectópica. Nas 15 gestações a termo, 11 pacientes estavam em uso de hidroxiureia, que foi suspensa assim que diagnosticada a gestação. Vale ressaltar que não houve má-formação fetal nesses RN. A média de idade gestacional foi de 37,8 ± 2,1 semanas, com apenas uma gestação com < 36 semanas. O peso médio dos RN foi de 2.570 ± 577 g, um RN teve peso de 1.370 g. Cinco pacientes tiveram desfecho obstétrico fora do nosso serviço e o Apgar 8 no 1º min foi visto em sete RN dos 10 nascidos no serviço. Treze pacientes (87%) foram transfundidas profilaticamente durante a gestação em nosso serviço (5,8 ± 3,6 unidades), um em outro serviço e um sem transfusões na gestação. Essa última, cujo RN tinha 1.370 g, precisou de 5 TH no pré-parto. As complicações observadas foram: duas pré-eclampsias, uma doença hipertensiva gestacional, cinco RN com sofrimento fetal agudo, um RN com restrição de crescimento, duas pacientes tiveram síndrome torácica aguda e duas, crises vaso-oclusivas. **Discussão e conclusão:** Apesar da pequena amostra, nossos resultados estão de acordo com os dados de literatura, que mostram incidência relevante de complicações obstétricas, tanto para a mãe quanto para o feto, além de complicações próprias da AF. A indicação de transfusão profilática ainda é controversa, há desde grupos que defendem exsanguineotransfusão para diminuir a hemoglobina S até grupos que só indicam transfusão na presença de complicações. Em nosso serviço, a paciente é transfundida regularmente durante a gestação a partir do momento que a hemoglobina for < 8 g/dL. Com isso, observamos tempo adequado de gestação (> 36 semanas), RN com bom peso e Apgar > 8 na maioria das pacientes. Acreditamos que transfusão profilática, mesmo na impossibilidade de exsanguineotransfusão, é medida aconselhável nessas pacientes.

66 TGF-BETA-1 RECOMBINANTE E DMSO DIMINUEM AS PROPRIEDADES INFLAMATÓRIAS DE NEUTRÓFILOS NA ANEMIA FALCIFORME

Torres LS, Miguel LI, Saad STO, Costa FF, Conran N

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

A anemia falciforme (AF) é caracterizada pela ativação de plaquetas, células endoteliais e leucócitos, desencadeia processos vaso-oclusivos. Devido ao quadro inflamatório crônico, os neutrófilos são os leucócitos com maior participação nesse processo. O fator transformante do crescimento beta-1 (TGF-β1) é uma citocina com propriedades anti-inflamatórias e cujas concentrações estão elevadas na AF. Em condições como câncer, doença de Chron e AVC, o TGF-β1 desempenha efeitos protetores mediados por suas funções imunossupressoras. Em macrófagos, pode desencadear a polarização de fenótipo pró- (M1) para anti-inflamatório (M2) e o mesmo foi sugerido para neutrófilos. Por outro lado, o dimetil sulfóxido (DMSO) é usado como anti-inflamatório para condições como cistite e artrite e pode aumentar a expressão de receptores de TGF-β1 em células epiteliais. Neste estudo, investigamos os efeitos do TGF-β1 e do DMSO em neutrófilos controles e de pacientes com AF em estado estacionário da doença, sem histórico recente de transfusão sanguínea. Para avaliar se o TGF- β1 e o DMSO poderiam reduzir as propriedades adesivas dos neutrófilos, as células foram isoladas do sangue periférico de indivíduos saudáveis (CON) por gradiente de centrifugação (Ficoll-Paque) e então tratadas com TGF-β1 (50pM) e/ou DMSO (1,5%) por 90 min e estimuladas com TNF-α (200 ng/mL) – para simular o estado inflamatório da AF – por 30 min adicionais. Neutrófilos de indivíduos com AF foram submetidos aos mesmos tratamentos com e sem estímulo inflamatório adicional. As porcentagens de neutrófilos aderidos ao ligante fibronectina (FN, 20 g/mL) foram determinadas por ensaio de adesão estática (30 min, 37ºC, 5% CO_2), com o uso da atividade da mieloperoxidase como medida. Embora os tratamentos isolados com TGF-β1 ou DMSO não tenham reduzido a adesão de neutrófilos à FN (dados não mostrados, $p > 0,05$), a administração conjunta diminuiu a adesão estimulada por TNF-α nos grupos CON (16,5 ± 1,8% *vs*. 11,3 ± 1,5%, $p = 0,03$, n = 10) e AF (38,9 ± 23,9% *vs*. 13,9 ± 1,5%, $p = 0,04$, n = 3). Em seguida, os neutrófilos foram estimulados com LPS (100 ng/mL) e INF-γ (20 ng/mL), para induzir a polarização para um estado pró-inflamatório, por 4h na presença ou ausência de TGF-β1 e DMSO. O tratamento combinado novamente reduziu a porcentagem de neutrófilos aderidos à FN (CON: 11,1 ± 1,5% *vs*. 4,2 ± 1,2%, $p < 0,01$, n = 4; AF: 47,4 ± 12,3% *vs*. 21,9 ± 4,5%, $p = 0,04$, n = 4). Para verificar se o TGF-β1 e o DMSO poderiam afetar a produção de citocinas pró-inflamatórias após estímulo com LPS+INF-γ, os níveis de TNF-α e IL-1 do sobrenadante foram quantificados por Elisa. O TGF-β1 e o DMSO não afetaram a produção de citocinas por neutrófilos não estimulados, porém o tratamento combinado diminuiu essa produção após estímulo com LPS+INF-γ nos grupos CON (TNF-α: 39,7 ± 8,7 pg/mL *vs*. 8,7 ± 0,9 pg/mL, $p < 0,01$, n = 6; IL-1: 66,9 ± 10,5 pg/mL *vs*. 16,5 ± 5,1 pg/mL, $p = 0,02$, n = 4) e AF (TNF-α: 174,0 ± 55,5 pg/mL *vs*. 21,8 ± 6,6 pg/mL, $p = 0,01$, n = 8; IL-1: 103,6 ± 25,6 pg/mL *vs*. 43,1 ± 15,5 pg/mL, $p = 0,01$, n = 8). O uso de hidroxiureia foi considerado nas análises, porém os resultados obtidos para as amostras de pacientes com e sem o uso da medicação não diferiram e os dados foram agrupados. Nossos resultados demonstram os efeitos anti-inflamatórios do TGF-β1 em neutrófilos humanos sob estresse inflamatório e como esse efeito é potencializado na presença do DMSO, sugere que a combinação TGF-β1 e DMSO pode ser efetiva para o controle da inflamação na AF.

Apoio financeiro: Fapesp (2017/14594-0)

67 ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE ANEMIAS EM PACIENTES INFECTADOS COM HEPATITE C ATENDIDOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM PERNAMBUCO

Macêdo PR[a], Maranhão ACN[a], Pinto BAT[a], Ferreira MSB[b], Filho RLV[a], Farias JVC[a], Vasconcelos LR[c], Moura PMMF[a], Pereira LMMB[d]

[a] *Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife, PE, Brasil*
[c] *Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil*
[d] *Instituto do Fígado de Pernambuco (IFP), Recife, PE, Brasil*

O vírus da Hepatite C (HCV) pertence à família *Flaviviridae* e é responsável pela infecção de 3% da população mundial, representa em torno de 130 a 180 milhões de infectados, dos quais 1,9% estão no Brasil. Dessa população, 1,6% são nordestinos entre 20-69 anos. O HCV pode ser dividido em sete genótipos, dos quais o mais comum é o genótipo 1, representa 46,2% de todos os casos de HCV mundialmente. Comumente, pacientes infectados com HCV evoluem para um quadro de fibrose hepática, cirrose e/ou carcinoma hepatocelular (CHC). Em geral, a fibrose hepática progride rapidamente para cirrose e seus graus são examinados através de análise histopatológica, classificados de acordo com a escala Metavir (F0-F3). O tratamento baseado em IFN-RBV pode ter como efeitos adversos a anemia hemolítica e a supressão da medula óssea e levar à pancitopenia. Segundo a literatura, indivíduos cirróticos infectados pelo HCV sob IFN-RBV estão sujeitos à anemia. Assim, alterações quantitativas de Hb e Ht no sangue são comumente observadas nesses pacientes. Neste estudo, analisamos a prevalência de anemias em pacientes fibróticos infectados pelo HCV acompanhados em ambulatório. Todos os pacientes participantes são acima de 18 anos. Os valores estabelecidos normais para Hb e Ht, respectivamente, foram: 12 a 16 g/dL e 35 a 47% para mulheres e 13,5 a 18 g/dL e 40 a 50% para homens. Pacientes coinfectados foram excluídos. Os dados obtidos neste estudo são de fonte documental através de prontuários. Porcentagens, médias e desvio-padrão foram calculados. Dos 70 pacientes, 37 (52,8%) são mulheres. Apenas 18 (24,5%) fizeram o tratamento ou estão em tratamento e 53 (75,5%) não chegaram a fazê-lo. Dentre esses, quatro apresentaram anemia, todos F3. Quanto à fibrose, 34 (48,5%) têm fibrose leve (F0-F1), 15 (21,5%) fibrose moderada (F2) e 21 (30%) fibrose grave (F3). Já os valores médios de Hb e Ht em homens foram 14,3 ± 3,85 e 42,4 ± 5,71; e em mulheres 14,4 ± 3,93 e 40,6 ± 5,82, respectivamente. Entre tratados e não tratados, oito pacientes apresentaram ambos, Hb e Ht, abaixo do normal, com prevalência de F3, foram três mulheres: uma grau F2 e duas F3; cinco homens: um grau F0, um F2 e três F3. Os pacientes anêmicos são mais prevalentes em graus avançados de fibrose. Entretanto, foram poucos os pacientes em tratamento ou tratados com IFN-RBV que desenvolveram anemia. Os valores de Hb e Ht se comportaram de maneira diferente do esperado, já que segundo a literatura o tratamento com IFN-RBV apresenta um risco maior de anemia. Outros fatores podem contribuir para esses valores, não necessariamente o tratamento IFN-RBV, como, por exemplo, a eritropoietina, que é também produzida pelo fígado, mas principalmente pelos rins. Com a chegada do tratamento para hepatite C baseado em DAAs, uma análise da prevalência com esse tipo de regime seria relevante e promissora.

68 HEME E HEMOPEXINA SÃO CARREADOS POR DIFERENTES LIPOPROTEÍNAS CIRCULANTES EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Vendrame F[a], Olops L[a], Saad STO[a], Costa FF[a], Fertrin KY[b]

[a] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *University of Washington, Seattle, EUA*

Introdução: Na anemia falciforme, a hemólise crônica libera hemoglobina, que, quando oxidada, libera heme. Diversas proteínas conseguem se ligar ao heme com o intuito de proteger contra respostas oxidativas e inflamatórias. Entre elas estão a hemopexina e as lipoproteínas de alta (HDL) ou baixa (LDL) densidades. Sabe-se que o heme pode gerar aumento da fração oxidada de LDL (LDLox) e que a hemopexina poderia evitar esse processo oxidativo. Estudos anteriores descreveram redução dos níveis circulantes de hemopexina e lipoproteínas nas anemias hemolíticas, porém a relação entre essas proteínas é pouco caracterizada. **Objetivo:** Determinar as concentrações circulantes de heme, hemopexina e frações do colesterol em indivíduos saudáveis e com anemia falciforme. Além disso, quantificar heme e hemopexina em lipoproteínas isoladas do plasma. **Material e métodos:** Foram incluídos 37 indivíduos saudáveis (AA) e 40 com anemia falciforme (SS). Em amostras de sangue anticoagulado com EDTA ou soro, foram feitos hemograma com contagem de reticulócitos (ADVIA Siemens), marcadores hemolíticos (LDH e bilirrubina), perfil lipídico – colesterol total, frações e triglicérides (Modular Hitachi/Roche). Por kits colorimétricos ou de Elisa, foram determinados os níveis de heme total, hemopexina e LDLox circulantes. As lipoproteínas LDL e HDL foram isoladas a partir de soro de pacientes com anemia falciforme e controles, por ultracentrifugação em gradiente de densidade, a fim de determinar heme e he-

mopexina em frações de lipoproteínas isoladas. As análises estatísticas foram feitas com o programa estatístico GraphPad Prism 5 e valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos. **Resultados:** Os pacientes SS apresentaram níveis significativamente menores de colesterol total circulante comparados com AA, (125 ± 33 mg/dL *vs*. 178 ± 32 mg/dL, respectivamente, $p \leq 0,0001$), bem como as concentrações de hemopexina circulantes, AA (996 ± 207 µg/mL *vs*. 339 ± 253 µg/mL, $p \leq 0,0001$). Como esperado, as concentrações circulantes de heme estavam elevadas nos SS quando comparados com AA (54 ± 25 µM *vs*. 38 ± 15 µM, $p \leq 0,0001$). Indivíduos AA apresentam maiores níveis de LDLox (64 ±1 6U/L) comparados com SS (52 ± 17 U/L, $p = 0,006$), porém os pacientes SS apresentam maiores níveis de LDLox relativos comparados com indivíduos AA (razão LDLox/LDL de 0,85 ± 0,23 *vs*. 0,65 ± 0,11, respectivamente, $p \leq 0,0001$). A fração LDL isolada continha maiores concentrações de heme comparada com a fração HDL ($p \leq 0,0001$), enquanto a HDL de indivíduos saudáveis continha níveis de hemopexina 25 vezes maiores do que HDL dos pacientes (1.813 ± 237 ng/mL *vs*. 72 ± 23 ng/mL) ou quaisquer das frações de LDL isolada. **Conclusão:** Nossos achados concordam com trabalhos anteriores que demonstraram que pacientes com anemia falciforme apresentam níveis diminuídos de colesterol, heme elevado e diminuição da hemopexina e mostram um aumento da oxidação relativa da LDL, que é condizente com a maior quantidade de heme circulante. Além disso, observamos que a LDL tem maior afinidade por heme comparado a HDL. Por outro lado, a HDL apresenta maior concentração de hemopexina que LDL. Isso sugere papéis diferentes e complementares das lipoproteínas, a LDL é mais eficaz em se ligar a heme e a HDL mais propensa a direcionar o heme para sua degração final após ligar com hemopexina. Nossos dados apoiam funções diferentes dessas proteínas na defesa contra a disfunção endotelial secundária e a hemólise na anemia falciforme e podem ter implicações em outras doenças hemolíticas.

69 ACOMETIMENTO MULTISSISTÊMICO NO ADULTO COM DOENÇA FALCIFORME: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Filho FADV[a], Moura HC[b], Santos IMF[b], Chaer LN[b], Aroucha AQSM[b], Costa MFH[a,b,c]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*

Introdução: A doença falciforme (DF) é uma hemoglobinopatia comum secundária à substituição de valina por ácido glutâmico na posição 6 na subunidade beta da globina. Trata-se de importante problema de saúde pública no mundo e no Brasil. Caracteriza-se por anemia hemolítica crônica, eventos vaso-oclusivos e áreas de isquemia decorrente desses eventos vasculares. A doença falciforme tem grande espectro de manifestações clínicas e severidade com acometimento de vários órgãos. Sua fisiopatogenia ainda não está completamente elucidada, porém marcadores inflamatórios como citocinas e quimiocinas têm papel determinante na doença, são evidenciados em vários estudos. Objetiva-se neste estudo caracterizar um paciente com DF o múltiplo acometimento orgânico secundário à doença e suas complicações. **Relato de caso**: Homem, 39 anos, acompanhado no Hemope desde os 16 anos, quando diagnosticado com DF. À admissão no serviço, apresentava história de icterícia leve e edema de membro inferior havia cerca de 10 anos. Durante evolução da doença, apresentou episódios de crises vaso-oclusivas, eventos repetidos de síndrome torácica aguda, priaprismos, quadros de infecções de gravidade que o levaram à unidade de terapia intensiva, elevada necessidade transfusional com hemossiderose secundária, insuficiência cardíaca isquêmica NYHA classe II, doença renal crônica com necessidade de hemodiálise e evidenciou-se à ultrassonografia hepatomegalia com sinais de doença hepática crônica, baço e rins de dimensões reduzidas. Atualmente o paciente se encontra em uso de quelante de ferro, medicações para cardiopatia, eritropoietina para a doença renal e faz uso regular de hidroxiureia e ácido fólico. As complicações crônicas da DF têm papel importante no manejo desses pacientes por causa do grande impacto delas na morbidade e mortalidade. O quadro de infecções repetidas nesse paciente e de forma grave que o levaram a internamentos em unidade de terapia intensiva se devem em parte à injúria esplênica existente na população, principalmente por repetidas vaso-oclusões no órgão, fibrose secundária e com progressiva atrofia do órgão, comprometem principalmente a proteção para germes encapsulados. Em relação às complicações cardíacas, síndrome torácica aguda, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial pulmonar são as mais frequentes e as mais associadas a maior mortalidade desses pacientes. A doença renal falciforme altera a estrutura renal e sua função é mais severa no paciente homozigoto e contribui para diminuição da expectativa de vida, com mortalidade que pode variar de 16% a 18%. Os episódios repetidos de priapismo nesse paciente podem ter ocasionado destruição e fibrose do corpo cavernoso e resultado em disfunção erétil, que ocorre em cerca de 20% dos pacientes com essa manifestação. A sobrecarga de ferro, secundária a múltiplas transfusões, causa lesão em vários órgãos, pode comprometer coração (arritmias, insuficiência cardíaca), fígado (cirrose e fibrose), sistema osteomuscular e endocrinopatias (hipogonadismo, hipotireoidismo, diabetes *mellitus*). O paciente relatado neste caso ilustra bem as várias complicações clínicas que pode sofrer uma pessoa acometida por DF.

70 NECROSE DE MEDULA ÓSSEA COMO APRESENTAÇÃO DIAGNÓSTICA TARDIA DE HEMOGLOBINOPATIA SC

Loureiro MM, Guimarães LA, Fernandes B, Mesquita CA, Silva FM, Valviesse VRGA, Ribeiro SDM, Goveia LMC, Dalfeor R, Portugal RD

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

Objetivo: Relato de caso de necrose de medula óssea como apresentação tardia inicial de hemoglobinopatia SC. **Introdução**: A necrose de medula óssea é um evento incomum e pode ser causada por diversas etiologias: entre elas, a doença falciforme é uma das menos usuais. Por isso, é fundamental o reconhecimento dessa complicação. Neste relato de caso, apresentamos um paciente idoso cujo diagnóstico de DF se deu num contexto de necrose medular. **Material e métodos**: Relato de caso de paciente de 65 anos com sinais clínicos e laboratoriais de crise vaso-oclusiva aguda. O sangue periférico evidenciava hemácias em alvo, drepanócitos, macro-ovalócitos e eritroblastos. Eletroforese de hemoglobina confirmou diagnóstico de hemoglobinopatia SC. A biópsia de medula óssea evidenciou extensa área de necrose. O paciente recebeu hidratação venosa, apresentou resolução da crise. Apresentou história patológica pregressa de amiloidose cutânea confirmada por biópsia de pele e permanece internado para investigação de amiloidose sistêmica: apresentou eletroforese de proteínas séricas com pico monoclonal gama = 1,26 g (imunoeletroforese: gamopatia monoclonal IgG kappa), eco-dopppler do sistema porta evidenciou hipertensão portal de aspecto compatível com congestão passiva; ecocardiograma transtorácico apresentou derrame pericárdico leve e hipertensão pulmonar moderada (PSAP = 48 MMHg). Permanece internado e aguarda cintilografia miocárdica, avaliação de biópsia hepática e biópsia de gordura abdominal. **Discussão**: A doença falciforme de apresentação tardia em contexto de crise vaso-oclusiva e necrose de medula óssea é uma associação rara (cerca de 1-2% dos casos), uma vez que as principais etiologias relacionadas a essa entidade são neoplasias hematológicas e não hematológicas, infecções e eventos autoimunes. Embora não seja o caso desse paciente, há diversos relatos de associação da coapresentação da necrose medular com a embolia gordurosa sistêmica, marcada por rebaixamento do nível de consciência/edema cerebral, lesões cutâneas, injúria renal aguda, insuficiência hepática aguda e síndrome torácica aguda – culminam na síndrome de falência multiorgânica da doença falciforme. Pacientes sem diagnóstico prévio podem ainda ter um componente de citopenias por anemia megaloblástica relacionada ao consumo de ácido fólico no contexto de anemia hemolítica crônica desconhecida, como neste caso. **Conclusão**: Este relato de caso visa a ilustrar a rara ocorrência de necrose de medula óssea relacionada à crise hemolítica aguda em contexto de hemoglobinopatia SC diagnosticada tardiamente, cujo reconhecimento é fundamental para um diagnóstico precoce e consequente redução de mortalidade.

71 PERFIL DE LINFÓCITOS T E CÉLULAS NK EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME NA AUSÊNCIA DE SINTOMAS AGUDOS DE EVENTO VASO-OCLUSIVO

Percout PO, Corrêa CB, Amorelli AM, Menezes-Neto OA, Viana SS, Cipolotti R

Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil

Introdução: Há poucas décadas apenas as consequências diretas da polimerização da desoxiHbS explicava a fisiopatogenia das doenças falciformes, em especial da anemia falciforme (AF). Atualmente sabe-se que as repercussões clínicas da AF envolvem interações complexas entre o eritrócito, endotélio e leucócitos: citocinas secretadas por células inflamatórias estão envolvidas nas crises e na manutenção de um status inflamatório sistêmico, o que sugere que as células T (auxiliares e citotóxicas) e NK têm papel fundamental nos fenômenos clínicos da AF. **Objetivo**: Avaliar o perfil de linfócitos T e NK em portadores de AF e comparar com o perfil de indivíduos com traço falciforme e indivíduos sem hemoglobinopatias. **Métodos**: Foi coletado sangue periférico de 21 indivíduos, sete com hemoglobinopatia SS (grupo SS), sete com traço falciforme (grupo AS) e sete normais (grupo AA), todos confirmados por eletroforese de hemoglobina. Amostras de pacientes hemotransfundidos 30 dias antes ou em uso de anti-inflamatórios dois dias antes da coleta foram excluídas. O isolamento dos linfócitos para análise foi feito com solução de Ficoll-Hypaque. A imunofenotipagem para determinação dos subtipos linfocitários foi feita por citometria de fluxo, com citômetro de oito cores e oito anticorpos da BD Biosciences. Os dados foram analisados com auxílio do *software* Flowjo e tabulados no SPSS IBM 22.0. Os resultados referentes às variáveis numéricas foram expressos através de medidas de tendência central: média e valores mínimos e máximos. **Resultados**: Globalmente foi observada menor frequência de linfócitos T e maior frequência de células NK nos pacientes do grupo SS, com média de 31,2% de TCD4+ contra 43,47% do grupo AS e 45,37% do grupo AA. Para os linfócitos TCD8+, o grupo SS obteve média de 12,64% contra 17,1% do AS e 16,42% do AA. A variação de TCD4+ encontrada entre os pacientes AF e o grupo AA foi significativa (p = 0,04). Tendência de menor frequência nos pacientes do grupo SS se manteve para os linfócitos B. Foi observada maior frequência de células NK em pacientes portadores de AF (média do grupo AA = 8,83%; AS = 11,2% e grupo SS = 19,6%), respectivamente, com diferença significativa entre o grupo AA e o grupo SS (p = 0,040). **Discussão**: Portadores de AF apresentam tendência de menor frequência de linfócitos T, com diferença significativamente menor comparado com o portador de traço falciforme e o paciente portador de AF. Para linfócitos T CD4+ verificou-se redução significativa desse subtipo celular entre os grupos SS e AA. Neste estudo também foi evidenciada frequência crescente e progressiva de células NK entre os grupos AA, AS e SS. **Conclusão**: Melhor entendimento do papel dos linfócitos T e NK na gênese da inflamação sistêmica da AF possivelmente contribuirá para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

72 EFEITOS DO INIBIDOR DE AGREGAÇÃO PLAQUETÁRIA PRASUGREL NO PROCESSO VASO-OCLUSIVO EM CAMUNDONGOS COM ANEMIA FALCIFORME

Chweih H, Silva JAF, Brito PL, Gotardo EMF, Garcia F, Junior WAF, Leonardo FC, Franco-Pentado CF, Costa FF, Conran N

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

Introdução: A hemólise vascular crônica e o estado inflamatório exacerbado estão presentes na fisiopatologia da anemia falciforme (AF). A produção e liberação de moléculas inflamatórias juntamente à ativação celular desencadeiam o recrutamento e a adesão de leucócitos ao endotélio e subsequentes episódios vaso-oclusivos. A interação entre as plaquetas, neutrófilos e hemácias é descrita em estudos que envolvem a anemia falciforme, porém há uma lacuna no conhecimento de qual célula ou fator seja o gatilho no processo vaso-oclusivo. Além disso, os processos inflamatórios desencadeados pelo TNF-α (TNF) na microcirculação de cremaster de camundongos AF são frequentemente usados como modelo de processos vaso-oclusivos na AF (Turhan et al, 2002). **Objetivo**: Avaliar os efeitos da inibição da ativação plaquetária nos processos vaso-oclusivos na microcirculação de camundongos com AF. **Material e métodos**: Camundongos machos quiméricos, controles (CON) e com AF (AF) receberam tratamentos agudo (uma hora antes de estímulo inflamatório) ou crônico (seis semanas) com prasugrel (inibidor da agregação plaquetária, 1 mg/kg gavagem-Sigma Aldrich) ou veículo (solução salina). Camundongos expostos ao tratamento agudo receberam prasugrel uma hora antes do TNF (0,5 gi.p) e foram submetidos à microscopia intravital. No tratamento crônico, os camundongos receberam TNF 24 horas após a última dose de prasugrel e, em seguida, a exposição do cremaster foi feita para microscopia intravital. **Resultados**: O tratamento agudo do prasugrel diminuiu o rolamento, a adesão e o extravasamento de leucócitos nos camundongos AF (36 ± 3 *vs*. 3 ± 0,6/min^{-1}; 16,6 ± 1,5 *vs*. 6,4 ± 1,2/100 µm^{-1}; 6,88 ± 0,8 *vs*. 1,74 ± 0,35/100 x 50 µm^{-1}; respectivamente; n = 3; p < 0,0001), além de reduzir significativamente a quantidade de clusters de plaquetas recrutadas à parede vascular nos animais CON (1.602 ± 66 *vs*. 1.317 ± 34/mm^2; n = 3) e AF (2.654 ± 86 *vs*. 2.311 ± 91/mm^2; n = 3; p < 0,0001). A sobrevida dos animais AF tratados com uma única dose de prasugrel aumentou em 1,3 hora em comparação com os animais AF que receberam o veículo (n = 3, p < 0,05). Além disso, o uso de prasugrel aumentou a velocidade do fluxo sanguíneo após o estímulo do TNF em camundongos CON (37 ± 10 *vs*. 110 ± 35 mm^3/s, p < 0,01, n = 3) e AF (13 ± 2 *vs*. 94 ± 12 mm^3/s fluxo, p < 0,0001, n = 3). De forma semelhante, o tratamento crônico com prasugrel reduziu o rolamento, a adesão e o extravasamento em camundongos AF, mesmo após estímulo com TNF (0,80 ± 0,2/min^{-1}; 4,57 ± 0,8/100 µm^{-1}; 0,84 ± 0,2/100 x 50 µm^{-1}, respectivamente) quando comparado com animais AF que receberam TNF, mas não o tratamento com prasugrel (39 ± 4/min^{-1}; 15 ± 1,7/100 µm^{-1}; 7,7 ± 0,7/100 x 50 µm^{-1}, respectivamente; p < 0,001 n = 2). Todos os camundongos AF expostos ao tratamento crônico com prasugrel sobreviveram até o fim do tratamento, contrariamente ao grupo veículo. **Conclusão**: A inibição da ativação plaquetária pelo uso de prasugrel (por administração aguda e crônica) foi capaz de diminuir o recrutamento de leucócitos na microcirculação após estímulo inflamatório, em associação com uma melhoria no fluxo sanguíneo e sobrevida de animais com AF. Nossos dados sugerem que a ativação plaquetária e a consequente adesão das plaquetas à parede vascular é uma etapa fundamental no processo vaso-oclusivo. Drogas que inibem a ativação plaquetária, como o próprio prasugrel, podem representar uma importante abordagem terapêutica para a anemia falciforme.

73 PODE O AUMENTO DO ÁTRIO ESQUERDO SER CONSIDERADO MARCADOR PRECOCE DE GRAVIDADE NA ANEMIA FALCIFORME?

Leonel RB, Bernal DAO, Jacinto MP, Campos MRS, Figueiredo MS

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O aumento da expectativa de vida na anemia falciforme (AF) resultou em maior reconhecimento das consequências da vaso-oclusão intravascular e hemólise crônica para múltiplos sistemas orgânicos. Com o aumento da longevidade, as complicações cardiovasculares são cada vez mais evidentes, tais como vasculopatia sistêmica proliferativa, hipertensão pulmonar (HP) e disfunção diastólica ventricular, e artigo recente mostrou que o aumento do átrio esquerdo (AE) é alteração cardíaca precoce nesses pacientes. **Objetivo**: Correlacionar o aumento do diâmetro de AE com alterações laboratoriais relacionadas à hemólise nos portadores de AF. **Material e métodos**: Estudo transversal, obtido a partir do levantamento de dados de pacientes com AF em acompanhamento regular no ambulatório de anemias hereditárias da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Foram adotados como critérios de inclusão o diagnóstico confirmado de SS que tivessem ecocardiograma transtorácico (ECOTT) e os seguintes exames laboratoriais: hemograma, transaminases (AST e ALT), bilirrubina direta e indireta (BD e BI), desidrogenase lática (DHL), reticulócitos, coletados pelo menos 90 dias da data do ECOTT. Pacientes cujos exames foram feitos durante crise vaso-oclusiva (CVO) foram excluídos, assim como gestantes. Os pacientes foram alocados em dois grupos conforme diâmetro do átrio esquerdo (AE): menor ou maior do que 40mm (valor de referência para normalidade). **Resultados**: Foram avaliados 103 pacientes, desses 61 tinham AE no tamanho normal (G1) e 42 AE aumentado, com mediana de idade de 28 (IQR: 23-37) e 32 (IQR: 22-40,5) anos, respectivamente (p = 0,18). Quanto aos parâmetros laboratoriais analisados, observamos as seguintes medianas (IQR): 1. hemoglobina G1: 9,5 (8,6-10,9), G2: 8,8 (8,0-9,3) (p = 0,005); 2. DHL G1: 353 (286-500), G2: 494 (339-751) (p = 0,005); 3. Reticulócitos G1: 190 (136-272), G2: 239 (170-328) (p = 0,043); 4. BD G1: 0,60 (0,40-0,75), G2: 0,71 (0,51-0,92) (p = 0,015); 5. BI G1: 1,45 (0,71-2,22), G2: 2,04 (1,10-3,74) (p = 0,042); 6. TGO G1: 30 (24-43), G2: 40 (28-56) (p = 0,019); 7. TGP G1: 20 (15-28), G2: 20 (18-31) (p = 0,430). **Discussão**: Do ponto de vista cardiovascular, os efeitos sustentados da hemólise crônica e da oclusão vascular com isquemia de órgão alvo submetem esses pacientes a estresse contínuo. Segundo alguns autores, a principal causa de morbidade cardiovascular e mortalidade

em pacientes com AF está relacionada à hemólise crônica. Nesta análise, observamos que o diâmetro do AE esteve associado a parâmetros de hemólise crônica classicamente associados a pior prognóstico. Além disso, pudemos observar maior nível de BD no G2, medida essa que segundo Feld et al. (2015) pode ser considerada como variável independente associada à mortalidade na AF. **Conclusão**: Embora ainda seja pouco estudada a importância da disfunção cardíaca na AF, observamos que pacientes com aumento de AE tiveram associação com variáveis de hemólise e BD, sugeriu que essa medida cardíaca possa ser um marcador precoce de gravidade da doença.

74 A HEMÓLISE AGUDA INDUZ PROCESSOS INFLAMATÓRIOS E ANGIOGÊNICOS *IN VIVO*

Gotardo EMF[a], Chweih H[a], Brito PL[a], Costa R[b], Soares R[b], Costa FF[a], Conran N[a]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Biomedicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), Porto, Portugal*

Introdução: A hemólise intravascular, característica de doenças hemolíticas, como anemia falciforme, resulta na liberação de hemoglobina (Hb) e heme livre na circulação, induzi processos inflamatórios, diminuição na biodisponibilidade de óxido nítrico e disfunção endotelial. A angiogênese é um processo que consiste no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos frente a diversos estímulos fisiológicos ou patológicos. Respostas inflamatórias podem mediar positivamente ou negativamente processos angiogênicos em diversas doenças inflamatórias. No entanto, as consequências inflamatórias e angiogênicas do processo hemolítico e seus efeitos na vasculatura ainda são pouco elucidados. **Objetivo**: Caracterizar as respostas inflamatórias e angiogênicas do processo hemolítico com um modelo experimental de hemólise aguda *in vivo*. **Material e métodos**: Para isso, camundongos machos C57BL/6J foram submetidos a um estímulo hemolítico por meio de uma injeção intravascular com 150 µL de água estéril (grupo HEM) ou salina (grupo CON) e, após uma, 24 e 120 horas, amostras de sangue foram coletadas por punção cardíaca. Foram avaliadas contagens de células sanguíneas (hemograma) e dosagem de Hb livre no plasma nas amostras. Heme total, hemopexina, haptoglobina, citocinas inflamatórias (IL-6 e IL-10) e fatores angiogênicos (angiopoietina-2, FGF básico, PDGF-AA, PDGF-BB, trombospondina-4, VEGF, VEGFR2) foram quantificados no plasma com Elisa e Bioplex. Para avaliar a neovascularização, plugs de matrigel foram inoculados no dorso do camundongo e após dois dias foi feito o estímulo hemolítico. **Resultados**: Após mais cinco dias, os plugs foram retirados, fotografados e Hb total quantificada. Após uma hora da indução do processo de hemólise aguda, o número de leucócitos totais (2,2 ± 0,2 e 3,5 ± 0,3 10^3/µL para o CON e HEM [1h], respectivamente, $p < 0,05$, n = 5) e as dosagens de Hb livre plasmática (0,1 ± 0,02 e 0,2 ± 0,03 g/L para o CON e HEM [1h], respectivamente, $p < 0,001$, n = 9 e n = 5) e IL-10 (4,8 ± 0,6 e 12,4 ± 1,7 pg/mL para o grupo CON e HEM [1h], respectivamente, $p < 0,001$, n = 10 e n = 5) mostraram-se elevados, indicativo de um quadro inflamatório sistêmico de baixo grau. A neovascularização depende do equilíbrio de mediadores angiogênicos, inclusive fatores de crescimento, citocinas inflamatórias e moléculas de adesão celular; após a indução da hemólise, observamos redução nos níveis séricos de angiopoietina-2 (2,75,4 ± 0,09 e 2,10 ± 0,15 ng/mL para o grupo CON e HEM [1h], respectivamente, $p < 0,001$, n = 5) e aumento nos níveis de VEFG (163,1 ± 8,9 e 233,3 ± 15,8 pg/mL para CON e HEM [1h], respectivamente, $p < 0,05$, n = 5) e trombospondina-4 (148,6 ± 4,1 e 169,4 ± 7,1 ng/mL para CON e HEM [1h], respectivamente, $p < 0,05$, n = 5). **Discussão e conclusão**: O aumento dos níveis dos fatores de crescimento pode estar associado com o surgimento de novos vasos observados no plugs de matrigel dos animais, quantificado pela conteúdo de Hb (2,0 ± 0,3 e 3,0 ± 0,04 µg/mL para o CON e HEM, respectivamente, $p < 0,05$, n = 10 e n = 11). Vimos que a hemólise intravascular aguda foi capaz de elevar a produção de marcadores pró-inflamatórios e pró-angiogênicos e ainda aumentou a neovascularização nos animais *in vivo*. Esses dados sugerem que processos decorrentes da hemólise podem ser um estímulo significante para processos angiogênicos que por sua vez podem contribuir para complicações clínicas nas doenças hemolíticas, como hipertensão, AVC e úlcera de perna.

Apoio financeiro: Fapesp (Nº 2016/10542-3).

75 ESTUDO GEOESPACIAL DOS GENÓTIPOS HBSS E HBAS NO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL – BRASIL, DE 2001 A 2014

Neto ATDS[a], Ivo ML[a], Júnior MAF[a], Cardoso AIQ[a], Magrin SFF[b], Luz MP[b], Gonalves AF[b], Righetti EAV[b], Ferraz MB[a], Sarat CNF[a]

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

Objetivo: Descrever os aspectos temporal e espacial da doença falciforme no estado do Mato Grosso do Sul (Brasil). **Material e métodos**: Estudo quantitativo, descritivo e analítico, com uso do delineamento de pesquisa de análise geoespacial do estado de Mato Grosso do Sul, de 2001 a 2014. A distribuição do HbAS e HbSS foi mapeada, com uso do *software* ArcGIS 10.3.1. Para cada ano estudado, os dados de HbAS e HbSS foram recuperados do banco de dados do Instituto de Pesquisas, Ensino e Diagnóstico da Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais, em relação ao número de casos confirmados de HbAS e HBSS. O período analisado foi estratificado a cada cinco anos, conforme pesquisas feitas previamente pelo Núcleo de Estudos Interdisciplinares em Doença Falciforme da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. Construíram-se seis mapas temáticos, três estavam ligado ao HbAS e outros três eram referentes ao HbSS. Esses mapas demonstram a evolução temporal e espacial do período estudado. **Resultados**: A doença apresentou-se de forma endêmica no estado de Mato Grosso do Sul de 2001 a 2014. Análises geoespaciais e temporais indicaram que a expansão e a distribuição ocorreram de forma progressiva. **Discussão**: A construção de novas políticas econômicas de inclusão das áreas de cerrado a partir do momento em que o Estado capitalista assumia a posição de propulsor das economias da região Centro-Oeste gerou obras diretas de ocupação territorial. Os terrenos com preços reduzidos associados a aberturas de importantes vias, como a BR-163, que liga Cuiabá a Santarém, atraíram investidores e provocaram intenso movimento migratório tanto do norte como do sul do Brasil. Pesquisas sobre os fluxos migratórios relacionados à oferta e demanda de mão de obra barata nos séculos XIX e XX refletem o êxodo populacional de municípios do Nordeste brasileiro em direção ao Centro-Oeste, a doença permanece ainda prevalente no norte do estado em direção ao sul ao longo dos anos. Contudo, ainda existem falhas em relação aos fatos históricos de como a doença falciforme chegou ao Brasil. No início do PNTN no estado observou-se um elevado quantitativo de casos nas regiões Norte e Nordeste do estado de Mato Grosso do Sul tanto de HbAS e HbSS. Dados anteriores a 2001 são escassos por não existir um modelo de acompanhamento dos pacientes diagnosticados com a doença. **Conclusão**: Os resultados permitem relacionar a expansão da doença ao intenso tráfico humano ao longo das rotas de cultivo de soja. Outros estudos que investiguem os haplótipos da população devem ser feitos no intuito de suprir falhas referentes aos fluxos migratórios naquela região. A análise dos dados equivale ao caráter genético populacional da doença, principalmente ao considerar que o estado de Mato Grosso do Sul foi colonizado por diferentes migrantes de estados da região Nordeste e principalmente do estado do Mato Grosso, que permaneceram na região Centro-Norte do estado, diferentemente da região Centro-Sul do estado, que apresenta uma maior população de brancos europeus, ao longo de suas diversas fases do desenvolvimento histórico-social.

76 DESAFIOS DA MONITORAÇÃO LABORATORIAL DA RELAÇÃO FETO-MATERNA: EXPERIÊNCIA REMLAB

Santos FD, Cruz BP, Cardoso R, Girello AL, Bonifacio SL, Felix DBS, Ferreira AP, Mendes ACC, Oliveira MLQ, Fernandez LTH

REM Indústria e Comércio Ltda., São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Apresentar os resultados obtidos nos testes imuno-hematológicos em amostras de gestantes e propor um correto algoritmo para esses testes, a fim de evitar-se a ocorrência de doença hemolítica perinatal (DHPN). **Introdução**: A DHPN é decorrente de aloimunização materna secundária à exposição a antígenos eritrocitários de origem paterna, herdados pelo feto, e de origem paterna que atravessam a barreira placentária. Os principais antígenos eritrocitários associados à etiopatogenia da DHPN são dos sistemas ABO, RH (D, C, c ,E, e) e KEL.

Apesar de a frequência da incompatibilidade materno-fetal ser maior devido à presença de anticorpos naturais e regulares do sistema ABO no plasma materno, os anticorpos contra antígenos dos sistemas RH e KEL estão associados à ocorrência de DHPN com quadros clínicos de maior gravidade. O algoritmo dos testes laboratoriais imuno-hematológicos feitos em laboratórios clínicos no pré-natal inclui, geralmente, a pesquisa de anticorpos irregulares no soro das gestantes, se forem classificadas como Rh(D) negativo. Se a PAI resultar positiva, faz-se a titulação dos anticorpos, sem incluir a sua identificação e, portanto, sem se determinar seu significado clínico. Assim, persistem altos índices de ocorrência de DHPN por anti-D e outros anticorpos eritrocitários. **Material e métodos**: De setembro/2017 a janeiro/2018 foram feitos no Laboratório de Imuno-Hematologia Especializada da Remlab pesquisas de anticorpos irregulares em amostras de gestantes, pelo método automatizado Immucor e método gel-teste centrifugação manual Grifols. Das pesquisas que resultaram positivas, identificamos os anticorpos, de acordo com as premissas estabelecidas para processo de exclusão de anticorpos irregulares (*crossing out*). Finalizamos com a titulação dos anticorpos IgG pelo método em tubo de ensaio em fase de AGH com hemácias contendo o respectivo antígeno. **Resultados**: De 4.315 amostras de gestantes, foi possível identificarem-se 121 PAI positivas. Procedemos à identificação e observamos que a maioria dos anticorpos foi identificada como anti-D (79%) e 21% apresentaram outras especificidades: 12% anti-D + anti-C, 5% anti-K, 2% anti-E, 1% anti-Di[a], 1% anti-D + anti-K, 1% anti-D + anti-E. **Discussão**: No Brasil, a maioria dos laboratórios clínicos faz PAI apenas em gestantes Rh(D) negativo, o algoritmo não inclui a identificação dos anticorpos e procede-se à titulação e se desconhece a especificidade e importância clínica. Em nosso estudo, 21% das gestantes aloimunizadas têm anticorpos que não o anti-D independentemente do fenótipo Rh(D). Dentre as gestantes aloimunizadas, 12% foram identificadas com anti-D + anti-C e a literatura aponta para a importância de procedermos à distinção dessa possível mistura de anticorpos do anti-G. O título geralmente não se correlaciona com a severidade de hemólise fetal. Além disso, é importante reconhecer-se a presença do anti-K, que causa anemia fetal grave por inibição de eritropoiese. **Conclusão**: O anti-D tem alta incidência. Apesar da imunoprofilaxia anti-D desde 1970, observamos uma alta incidência de outros anticorpos clinicamente significativos. Concluímos que é necessário um novo algoritmo de testes imuno-hematológicos, capazes de predizer com eficiência a existência de anticorpos clinicamente significativos, para monitorar a gestação e diminuir a incidência de DHPN.

77 PREVALÊNCIA DE HEMOGLOBINAS ANORMAIS ENTRE GESTANTES/PUÉRPERAS ACOMPANHADAS NO CISAM: MATERNIDADE DO COMPLEXO HOSPITALAR DA UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO

Oliveira THMA[a], Silva LB[a], Figuerêdo VBM[a], Silva ACC[b], Alencar CS[c], Pedrosa A[d], Talamatu R[e], Cruz DTS[e], Correa LC[b], Loureiro P[e]

[a] *Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros (CISAM), niversidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[d] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*
[e] *Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: Determinar a prevalência de hemoglobinas (Hb) anormais em gestantes/puérperas atendidas no Centro Integrado Amaury de Medeiros (Cisam/UPE). **Material e métodos**: Aprovado pelo CEP Cisam/UPE nº22.02.077. Desenho: estudo de prevalência e análise descritiva. Período: agosto de 2017 a julho de 2018. Local: laboratório, enfermarias e sala vermelha do Cisam/UPE. Amostra prevista: 350 gestantes/puérperas Critérios de inclusão: gestantes/puérperas acima de 18 anos. Critérios de exclusão: gestantes/puérperas com negativa para assinar o TCLE e abaixo de 18 anos. Método laboratorial: eletroforese por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e confirmatório por sequenciamento do DNA. Foram incluídas e entrevistadas após assinarem consentimento 350 gestantes/puérperas. **Resultados**: Houve 3,4% (12/350) de presença de hemoglobinas anormais no Cisam/UPE, 2,3% HbAS e 1,1% de HbAC. O perfil sociodemográfico das mulheres com o gene de hemoglobina anormal apresentou idade média: 27 anos (21 a 36), cor: parda 7/12 (58,3%), branca 4/12 (33,3%), negra 1/12 (8,33%), 11/12 mulheres com pelo menos um filho, 7/12 moradoras de Recife, localização do Cisam. **Discussão**: Nossos resultados indicam 3,4% de hemoglobinas anormais no Cisam/UPE, semelhantemente ao estudo feito também em Recife por Souza (2013), o qual encontrou uma incidência de 3,35% para Hb anormais. A portaria Rede Cegonha (GM/MS nº 650), de outubro de 2011 preconiza como exame opcional a eletroforese das Hbs durante o pré-natal para 100% das pacientes. **Conclusão**: A prevalência das hemoglobinas anormais notadamente portadoras do gene das hemoglobinas S e C foi identificada nas gestantes acompanhadas na instituição, entretanto a não obrigatoriedade desse exame deixa lacunas na triagem de hemoglobinopatias em nosso estado. Dessa forma, nossos resultados levam à indicação pela opção da triagem obrigatória para hemoglobinopatias no pré-natal.

78 HEMOLYTIC CHALLENGE ENHANCES NITRIC OXIDE PRODUCTION BY ENDOTHELIAL VASCULAR CELLS

Fernandes CFL[a], Figueiredo CVB[a], Fiuza LM[a], Santiago RP[a], Yahouedehou SCMA[a], Oliveira RM[a], Carvalho SP[a], Nascimento VML[b], Goncalves MS[a], Guarda CC[a]

[a] *Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional (LIGHT), Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brazil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia (Hemoba), Salvador, BA, Brazil*

Complications of sickle cell anemia (SCA) refer to the sickle form acquired by red blood cells after the polymerization of hemoglobin S (HbS) inside the erythrocyte under deoxygenation conditions, triggering marked hemolysis and frequent vaso-occlusion events. Hemolysis is one of the main characteristics of SCA and causes the release of free hemoglobin (Hb), heme and arginase. Free arginase consumes arginine, a key component to nitric oxide (NO) production, contributing to vaso-occlusion. In the vascular milieu, NO is the main responsible for the maintenance of vascular tone, being formed from L-arginine by the action of the enzyme endothelial nitric oxide synthase (eNOS). Vascular complications are prominent in SCA individuals; therefore, we sought to evaluate acute in vitro effects of hemolysis in NO production in association with L-arginine supplementation. We developed cell activation assays employing human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) challenged with lysed irreversibly sickled erythrocytes (SS-RBC, at 3% hematocrit) and heme (70 M), in addition to supplementation with L-arginine (0.5 mmol/L) and L-name (100 M) as eNOS inhibitor. Cells were serum-deprived for 6 hours before each experiment. After that, HUVECs were stimulated for 30 minutes and NO production was assessed by Griess method. We included five patients with HbSS genotype to obtain the lysed irreversibly sickled erythrocytes; none was taking hydroxyurea. All the experiments were carried out in triplicate. GrapdPad Prism 6.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA) was used to perform statistical analyses and to assemble the graphs. This study received approval from the Institutional Research Board of the Hospital São Rafael. As for results, after 30 minutes of stimulation we have found that heme increased nitrite production by the cells, although supplementation with L-arginine did not statistically change this production. However, L-arginine supplementation increased the nitrite production by the cells when compared to only medium. L-name efficiently inhibited nitrite production. When we challenged the cells with lysed sickled erythrocytes for 30 minutes we also observed an increase in nitrite production by the cells, which like heme was not statistically modified by L-arginine supplementation. Altogether, our data suggests that hemolysis may contribute to endothelial dysfunction, since high levels of nitrite were found in cell supernatant. The findings described herein are relevant since the in vitro conditions to which the cells were submitted simulate a biological context similar to the metabolism of an SCA patient in acute crisis and may be important aspects to consider when applying therapies. The Griess method measures total nitrite production by the cells and does not distinguish between NO and reactive nitrogen species. Hence, we may hypothesize that intravascular hemolysis may increase NO production as a compensatory mechanism and may also contribute to oxidative stress in SCA. Future studies are warranted to clarify this aspect and to suggest anti-oxidant therapies.

79 POLIMORFISMOS NOS GENES DO IFN-GAMA E TNF-ALFA ASSOCIADOS À OCORRÊNCIA DO AVC NA ANEMIA FALCIFORME

Fiuza LM[a], Oliveira AMJ[a], Guarda CC[a], Figueiredo CVB[a], Aleluia MM[b], Santiago RP[a], Oliveira RM[a], Goncalves MS[a]

[a] *Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[b] *Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil*

Introdução: A anemia falciforme é uma doença caracterizada pela presença de eritrócitos falciformes no sangue, formados devido à polimerização da hemoglobina S em condições de desoxigenação. A falcização eritrocitária leva aos processos de vaso-oclusão, que está associada a diversas complicações clínicas, tais como a hipertensão pulmonar, priapismo, síndrome torácica aguda e o acidente vascular cerebral (AVC). Os indivíduos portadores dessa patologia apresentam um quadro inflamatório crônico, no qual diversos metabólitos relacionados à resposta inflamatória permanecem constantemente elevados. Citocinas pró-inflamatórias, como o IFN-gama e o TNF, são produzidas por leucócitos nos locais de inflamação e são responsáveis por ativar principalmente células endoteliais e macrófagos. O perfil genético dos pacientes com AF tem mostrado apresentar uma grande influência na resposta inflamatória e na ocorrência de manifestações clínicas como o AVC, pois a produção de citocinas pode ser modulada por variáveis genéticas. Dessa forma, é importante a avaliação de polimorfismos que possam interferir na resposta clínica dos indivíduos e a associação com o AVC. **Objetivo**: Verificar a presença do polimorfismo +874 T/A no gene IFN-gama (rs2069705) e do -308G/A no gene do TNF (rs1800629) em pacientes com AF, a fim de se associarem tais variáveis genéticas com o perfil hematológico e bioquímico de indivíduos com e sem AVC prévio. **Material e métodos**: Foram investigados 66 pacientes, 24 com AVC prévio e 42 sem apresentação clínica para o AVC. Amostras de sangue total dos pacientes foram coletadas em EDTA para as análises dos perfis laboratoriais e para a extração do DNA leucocitário a fim de se fazerem as avaliações moleculares através da técnica de PCR. Para a análise estatística foi considerado significativo $p < 0,05$. O presente estudo recebeu aprovação do Comitê de Ética (Número do Parecer: 287.76). **Resultados**: Na análise do perfil hematológico e bioquímico dos indivíduos com AF foi possível identificar que os indivíduos com AVC prévio têm maiores níveis de hemoglobina, hematócrito, maior contagem de reticulócitos e menores níveis de RDW, HbS, bilirrubina total e indireta, proteínas totais e albumina. Não foi encontrada significância estatística ao associar a presença do polimorfismo no gene do IFN-gama e do TNF com a ocorrência do AVC nos indivíduos avaliados. **Discussão e conclusão**: Por meio do presente estudo é possível constatar que pacientes com AF e AVC prévio têm alterações nos parâmetros hematológicos e bioquímicos em relação aos indivíduos com AF sem o histórico dessa manifestação clínica. Além disso, é possível concluir que a presença dos polimorfismos investigados pode não estar associada à ocorrência do AVC na anemia falciforme. Estudos futuros com maior número de pacientes são necessários para elucidar esse mecanismo.

80 SERPINA1 AND IL8 POLYMORPHISMS IN SICKLE CELL DISEASE

Neres JSDS[a], Fernandes CFL[a], Yahouedehou SCMA[a], Figueiredo CVB[a], Santiago RP[a], Fonseca CA[b], Aleluia MM[a], Nascimento VML[c], Guarda CC[a], Goncalves MS[a]

[a] *Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional (LIGHT), Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brazil*
[b] *Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia (Hemoba), Salvador, BA, Brazil*

Inflammatory response is a hallmark of the pathophysiology of sickle cell disease (SCD). Several molecules and different cell types are associated to the clinical manifestations, which are frequently triggered by hemoglobin S polymerization and vaso-occlusion. The alpha-1 antitrypsin (AAT) is a serine protease inhibitor and acute-phase protein with anti-inflammatory properties. AAT is encoded by the SERPINA1 gene, which is highly polymorphic. AAT can bind and inactivate neutrophil elastase, especially in lung tissues. In addition, IL8 is a pro-inflammatory cytokine able to activate and enhance neutrophil chemotaxis. Thus, considering the multi-factorial aspects of inflammatory response in SCD we aimed to investigate the association of IL8 (rs4073) and SERPINA1 polymorphisms in SCD individuals with laboratory and genetic markers. Our cross-sectional survey included 128 steady-state SCD patients, 125 with HbSS and 55 with HbSC, 90 of whom were female. The mean age was 14 years old; all patients were seen at the Bahia Hemotherapy and Hematology Foundation (Hemoba). Hematological and biochemical determinations were carried out. Molecular evaluation of IL8 rs4073 and -globin gene haplotypes was performed by PCR-RFLP, and SERPINA1 polymorphisms were investigated by duplex PCR. The present study received approval from the Institutional Review Board of the Hospital São Rafael. This study followed the ethical guidelines established by the Declaration of Helsinki, as well as its subsequent revisions. The variant genotype of IL8 rs4073 was found to be associated with increased lactate dehydrogenase (LDH) levels in HbSC individuals. Besides, the frequency of CAR haplotype was associated with the frequency of variant genotype of IL8 rs4073 polymorphism in HbSS individuals. Variant genotypes of SERPINA1 were associated with increased creatinine and uric acid levels in HbSS individuals, while increased urea levels and decreased gamma-glutamyl transferase levels were associated with variant genotypes of SERPINA1 in HbSC individuals. Carriers of the IL8 rs4073 polymorphism usually have elevated IL8 levels. Considering the pro-inflammatory nature of IL8 we suggest that carriers of the polymorphism rs4073 may also present a severe clinical manifestation. Polymorphisms in SERPINA1 are associated with a reduction in AAT production, since this protein may be pathologically accumulated in the liver and kidneys. We have found associations of SERPINA1 polymorphism with renal and hepatic biomarkers, which is in accordance with the literature. Our results reinforce the association of classical laboratory parameters with inflammatory and genetic markers.

81 ASSOCIATION OF PLATELET PARAMETERS WITH HYDROXYUREA THERAPY AND CLINICAL MANIFESTATIONS IN SICKLE CELL ANEMIA

Guarda CC[a], Yahouedehou SCMA[a], Figueiredo CVB[a], Fiuza LM[a], Santiago RP[a], Oliveira RM[a], Carvalho SP[a], Ndid US[a], Nascimento VML[a], Goncalves MS[a]

[a] *Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional (LIGHT), Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brazil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia (Hemoba), Salvador, BA, Brazil*

Platelets play an important role in vascular homeostasis and may contribute to pathophysiologic processes such as stroke, thrombosis, and atherosclerosis. Vascular complications and inflammatory response are constant in sickle cell anemia (SCA), driven by the interaction of leukocytes, platelets, irreversibly sickled erythrocytes and endothelial cells. The pharmacological treatment for SCA is hydroxyurea (HU), which frequently decreases leukocyte and platelet counts and increases fetal hemoglobin synthesis. Since platelets may trigger coagulation and inflammation, we aimed to investigate whether HU therapy could change platelet parameters as well as the association of clinical manifestations and platelet parameters. This cross-sectional study included 127 SCA individuals with median age of 15 years, 59 of whom were female, all seen at the Bahia Hemotherapy and Hematology Foundation (Hemoba). Sixty-four patients were taking HU and 63 were not taking HU. All patients were in steady-state. Hematological determinations were obtained using a Beckman Coulter LH 780 Hematology Analyzer (Beckman Coulter, Brea, California, USA). Investigation of previous clinical manifestations was collected through questionnaire and medical records. This study received approval from the Institutional Research Board of the Hospital São Rafael and is in compliance with the ethical principles of the revised Declaration of Helsinki (1964). HU therapy was found to statistically decrease platelet counts and plateletcrit in SCA individuals. Moreover, we also found that individuals with previous history of stroke have increased mean platelet volume, and individuals with cholelithiasis have decreased plateletcrit. As expected, treatment with HU lead to a reduction in platelet counts, in accordance with the reduction of plateletcrit levels. The association between increased mean platelet volume and stroke history has also been described in the literature and could be justified

by the prominent vasculopathy that causes cerebrovascular complications in SCA individuals. Reduced platelet counts have been associated to hepatobiliary complications, although in SCA we have found reduced plateletcrit associated with cholelithiasis. Our data provide evidence that HU therapy affects platelet parameters, as observed with decreased platelet counts and plateletcrit; in addition, consistent with the literature, platelet parameters are also associated with different clinical manifestations. A more specific evaluation of the biology of platelet activation status, production of pro-inflammatory molecules and the involvement with coagulation cascade is necessary to better understand the role of platelets in SCA.

82 IMPLANTAÇÃO DE COLÔNIA DE MODELO ANIMAL MURINO PARA DOENÇA FALCIFORME NO HEMOCENTRO DE RIBEIRÃO PRETO

Rós FA[a], Costa PNM[a], Ferreira AR[a], Lima JMDS[a], Rosseti R[a], Silva CLA[a], Covas DT[a,b], Kashima S[a]

[a] *Hemocentro de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Introdução: Os camundongos falcêmicos Berkeley (The Jackson Laboratory – 003342) foram desenvolvidos em 1997 como modelos para o estudo da anemia falciforme. Esses animais são *knockout* para a α-globina murina ($Hba^{-/-}$) e β-globina murina ($Hbb^{-/-}$), além de ter o transgene [Tg(HuminiLCRα1GγAγδβS)] inserido em seu genoma. O transgene (Tg) permite a expressão de globinas humanas do tipo alfa 1 (α1), gama G (Gγ), gama A (Aγ), delta (δ) e beta com a mutação (c.20A>T (pGlu7Val), conhecida como hemoglobina S (β^S). Essa construção genética possibilita ao modelo mimetizar características hematológicas e histopatológicas observadas nos humanos afetados pela doença como a reticulocitose, anemia severa, falcização de hemácias, vaso-oclusão, infartos multiteciduais, degeneração glomerular e congestão pulmonar. Adicionalmente, o uso de um modelo murino possibilita uma homogeneidade quanto a idade, sexo, manifestação clínica e ausência de coenfermidades. **Objetivo**: Implantar uma colônia de camundongos Berkeley para estudos sobre a fisiopatogênese da anemia falciforme, bem como estabelecer uma sistemática de genotipagem e manutenção desses animais. **Material e métodos**: Para tanto, foram adquiridos três casais de reprodutores do The Jackson Laboratory, os machos eram de genótipo homozigoto para o *knockout* de $Hba^{-/-}$, homozigoto para o *knockout* de $Hbb^{-/-}$ e homozigoto para o transgene ($Tg^{+=0}$) e fêmeas, homozigotas *knockout* $Hba^{-/-}$, heterozigotas para o *knockout* de Hbb $^{=+}$ e hemizigotas para $Tg^{+=0}$. O cruzamento desses animais visou a obter machos $Hba^{-/-}$, $Hbb^{-/-}$, $Tg^{+/+}$ e fêmeas $Hba^{-/-}$, $Hbb^{-/+}$, $Tg^{+=0}$, os reprodutores indicados pelo fornecedor da linhagem para a segunda geração (F2). O cruzamento dos casais adquiridos originou 63 camundongos pertencentes à primeira geração (F1). O DNA para as reações de genotipagem foi extraído de fragmentos da orelha dos filhotes. A genotipagem de Hba não foi feita porque o genótipo dos reprodutores era homozigoto nulo. Para genotipagem de Hbb foi usada PCR convencional. A homozigose ou hemizigose do Tg foi definida com o uso de PCR quantitativa (qPCR), com base na diferença entre o primeiro ciclo de amplificação (Ct) do Tg e o Ct de um controle positivo interno (IPC) ($Ct= Ct_{Tg}- Ct_{IPC}$) segundo instruções do The Jackson Laboratory. Os resultados foram plotados em gráfico de dispersão e os animais com Ct 0,5 foram definidos como homozigotos. A PCR para Hbb demonstrou que dos 63 animais seis eram machos $Hbb^{-/-}$ e 21 eram fêmeas $Hbb^{-/+}$. No entanto, dentre os machos, cinco eram Hbb $^{=}$ e $Tg^{+=+}$. Em relação às fêmeas, oito eram $Hbb^{-/+}$ e $Tg^{+/0}$. Formaram-se então oito novos casais de reprodutores compostos por quatro machos $Hba^{-/-}$, $Hbb^{-/-}$, $Tg^{+/+}$ e oito fêmeas $Hba^{-/-}$, $Hbb^{-/-}$, $Tg^{+/0}$, seguindo o genótipo proposto pelo fornecedor dos animais. **Discussão**: O maior desafio desse processo foi interpretar os resultados do qPCR para determinar a hemizigose e homozigose do transgene. A dificuldade foi a falta de uma faixa de Ct estabelecida pelo fornecedor ou pela literatura, porém a repetição das reações, a análise e a comparação dos resultados permitiram definir o Ct discriminatório apresentado acima. **Conclusão**: O procedimento de genotipagem está padronizado e o genótipo dos animais da F2 certificará a eficiência das reações e permitirá definir a porcentagem de filhotes falcêmicos obtidos com o cruzamento dos casais de produção propostos.

Apoio financeiro: CTC/INCTC (465539/2014-9), Fapesp (2014/02245-3), Capes, CNPq, Fundherp, BNDES.

83 WRN AND BLM RECQ-HELICASE GENES ARE HYPEREXPRESSED IN PATIENTS WITH SCA

Xavier AL[a], Batista JVGF[a], Martins DAP[b], Domingos IF[a], Falcão DA[a], Sá AF[c], Anjos ACMD[c], Araújo AS[c], Araujo ARL[a], Bezerra MAC[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[b] *Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brazil*

Introduction: The need to understand the phenotypic heterogeneity of sickle cell anemia (SCA) aims at the discovery of molecular modulators associated with its severity and clinical outcome. Telomeres are chromosomal structures responsible for the maintenance of the genomic integrity of the organism, and the decrease in their length has been associated with predisposition to the development of vasculopathies and aging disorders. Individuals with SCA have short telomere length associated with chronic inflammatory profile, oxidative stress, and are related to a greater clinical severity of this disease. The helicases of the Werner (WRN) and Bloom (BLM) syndromes play a role in alternative lengthening of telomere, keeping their length stable during cell longevity. **Objectives:** To evaluate the relative gene expression profile of WRN and BLM in subjects with SCA accompanied by the Hematology Service of the Hemope Foundation, as well as to correlate the levels of these transcripts with the clinical complications of these individuals and the influence of hydroxyurea (HU) treatment in the gene expression assay. **Materials and methods:** A case-control study was carried out in which 23 subjects with SCA (median age of 25 years) were included, whose clinical and laboratory data were obtained through analysis of their medical records. These individuals were subdivided according to their clinical complications as well as to the use of HU. Regarding the control group, samples of 13 healthy volunteers (median age of 21 years) with normal adult hemoglobin profile (HbAA) were included in the study. Gene expression assays were performed using TaqMan® Gene Expression Assay probes, whose relative expression values were calculated by the 2^{Ct} method. **Results:** Both genes were shown to be more expressed in subjects with SCA than in controls (BLM: $p < 0.0001$; WRN: $p = 0.002$). The use of HU had no influence on the levels of expression of these genes (BLM: $p = 0.901$; WRN: $p = 0.687$) among SCA patients. No statistical association was found between the levels of helicase transcripts and clinical complications of the SCA subjects in this study ($p > 0.05$). **Discussion:** The evaluation of WRN and BLM relative gene expression profile consists of a complementary analysis of the understanding of telomere homeostasis, and therefore is not conclusive in regard to the stability of this structure itself. However, higher levels of helicase transcripts in individuals with SCA, in contrast to the control group, suggest high rates of recombination of telomeric DNA due to its prominent erosion in these individuals, requiring further studies from a functional point of view to better understand the function of these components and their roles in telomeres of individuals with SCA.

Keywords: WRN helicase; BLM helicase; Telomeres; Sickle Cell Anemia.

84 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DA TALASSEMIA ALFA E BETA

Gerstler J, Alencar CS

Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo (IPESSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A talassemia, também conhecida como anemia do mediterrâneo, é originária de países banhados pelo Mar Mediterrâneo. Chegou ao Brasil após períodos migratórios intensos, em que se observou a entrada de doenças mais comuns em outras partes do mundo. A talassemia é caracterizada como uma hemoglobinopatia, tem várias formas de se manifestar no organismo. As duas formas mais comuns são a alfa e a beta talassemia, podem ou não apresentar quadros clínicos semelhantes. Em casos mais graves o paciente pode desenvolver insuficiência cardíaca congestiva, causada pela hemossiderose associada a transfusões sanguíneas, o que leva a concentrações de ferro sérico elevadas no organismo. Porém, é possível contornar esse tipo de

problema com a administração de quelantes de ferro. Com relação à doença, no cotidiano laboratorial, há uma semelhança da talassemia com a anemia ferropriva, são necessários exames mais específicos que auxiliam no diagnóstico correto. Há artigos que apontam existir uma relação importante com a melhoria do paciente quando há uma associação da anemia falciforme com a talassemia. É de suma importância diferenciar essas duas formas da doença, a fim de apontar de forma mais segura o diagnóstico e o tratamento para melhoria paciente. **Objetivo**: Esclarecer os conceitos básicos relacionados à talassemia e mostrar os tipos, a fundamentação diagnóstica e as principais causas de alterações dos pacientes acometidos pela doença em questão, para evidenciar de forma mais clara a progressão e as possíveis opções de tratamento. **Material e métodos**: Foram feitas pesquisas nas bases de dados Lilacs e Pubmed, além de buscas feitas em dissertações, teses e defesas de mestrado e doutorado. **Resultados**: A presente pesquisa evidenciou que pacientes com talassemia assimilada a anemia falciforme obtém melhorias significativas nos quadros clínicos da doença. Seria uma nova evidência para pesquisas relacionadas a mudanças conformacionais relacionadas das cadeias globínicas nas moléculas estudadas. **Discussão e conclusão**: A alfa talassemia e a beta talassemia são doenças distintas, mas com quadros clínicos bem semelhantes, porém quando se manifestam de forma mais expressiva evidenciam diferenças significativas. Então, é de extrema importância a feitura de todos os exames, a fim identificar e colocar em prática atitudes para trazer melhorias ao paciente em questão.

85 EFEITOS DAS PLAQUETAS DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME EM PROCESSOS ANGIOGÊNICOS DE CÉLULAS ENDOTELIAIS

Fabris FCZ[a], Leonardo FC[a], Soares R[b], Costa R[b], Saad STO[a], Costa FF[a], Conran N[a]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Departamento de Biomedicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP), Porto, Portugal*

Introdução: Angiogênese é o processo pelo qual ocorre a formação de novos vasos a partir de vasos pré-existentes. Pacientes com anemia falciforme (AF) apresentam um perfil pró-angiogênico, podem ter complicações como retinopatia proliferativa e hipertensão pulmonar. Já é conhecido que a hidroxiureia (HU) exerce efeito inibitório no processo angiogênico da AF e que as plaquetas desses indivíduos circulam em estado ativado na circulação e têm propriedades adesivas aumentadas. Sabe-se que as plaquetas contêm reservatórios dos fatores envolvidos na angiogênese e por isso torna-se importante compreender o papel da plaqueta do paciente com AF nesse processo. **Objetivo**: Avaliar a modulação da formação de estruturas do tipo capilares de células endoteliais por plaquetas de indivíduos controles e de pacientes com AF. **Material e métodos**: Células endoteliais ($5x10^3$ células/poço) em matriz GFR matrigel (BD Biosciences) foram incubadas por 18 horas na presença e ausência de plaquetas isoladas ($1x10^5$ plq/poço) obtidas a partir do sangue periférico de indivíduos saudáveis (CON, n = 5), pacientes AF (n = 2) e AF em uso de HU (AFHU; n = 4). Após esse período, as estruturas capilares formadas em cada poço foram avaliadas em microscópio invertido (40x, equipamento Zeiss Axiovert S100) de contraste de fase com câmera acoplada (Moticam 2500) e os resultados obtidos foram comparados ao grupo basal, que não recebeu plaquetas. **Resultados**: Foi observado um aumento na formação de estruturas do tipo capilares e junções capilares (redes de capilares) nas células endoteliais, respectivamente, após a incubação com plaquetas de CON (69,7 ± 80,0; 66,5 ± 71,0; $p < 0,05$), pacientes AFHU (61,33 ± 70,0; 55,0 ± 60,0; $p < 0,05$) e AF (111 ± 120; 102 ± 102; $p > 0,05$), em comparação com o grupo basal (38,3 ± 55,0; 37,3 ± 51,0). Além disso, observou-se um aumento no tamanho total dos capilares formados, embora não significativo, nos grupos CON (84.261 ± 8.500 µ), AFHU (78.842 ± 7.900 µ) e AF (117.427 ± 127.400 µ) em comparação com o grupo basal (53.966 ± 5.450 µ). **Discussão e conclusão**: A angiogênese é um componente de doenças inflamatórias crônicas, como a AF. Há indícios de que o estado pró-angiogênico observado no AF possa estar diretamente ligado à isquemia tecidual e ao dano endotelial, como um resultado da oclusão microvascular contínua, hemólise intravascular crônica e *stress* oxidativo. Entretanto, nossos achados preliminares mostram que ambas as plaquetas de indivíduos saudáveis e pacientes AF são capazes de estimular a formação de estruturas capilares, quando coincubadas com células endoteliais, formam grandes redes interligadas, de modo que esse aumento aparentemente é muito maior em pacientes que não foram tratados com HU, o que pode sugerir que as plaquetas desenvolvam um papel importante nesse processo, não atuam apenas como reservatórios dos fatores.

86 DETERMINATION OF CLINICAL PROFILE IN PEDIATRIC-AGE INDIVIDUALS WITH SICKLE CELL ANEMIA

Peralva CMS[a], Carvalho SP[b], Yahouédéhou SCMA[b], Guarda CC[b], Santiago RP[b], Figueiredo CVB[b], Fiuza LM[b], Fonseca CA[a], Oliveira RM[b], Adorno EV[a], Goncalves MS[b]

[a] *Laboratório de Pesquisa em Anemia (LPA), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil*
[b] *Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional (LIGHT), Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brazil*

Sickle cell anemia (SCA) is a monogenic disease characterized by homozygosity of variant hemoglobin S (HbSS), which results from a single point mutation leading to substitution of glutamic acid by valine at position 6 of the -globin gene. Individuals with SCA present chronic hemolytic anemia and vaso-occlusive crisis, which predispose individuals to jaundice and cholelithiasis, pulmonary artery hypertension, leg ulcers, and priapism. This can lead to acute and chronic pain and organ damage affecting the liver, spleen, kidneys, brain, eyes, and joints. We seek to investigate the clinical profile of children with SCA accompanied at the outpatient clinic of the Hematology and Hemotherapy Foundation of Bahia (Hemoba). Clinical data were obtained through questionnaires answered by the legal guardians of the children. Statistical analysis was performed through the Epi Info v. 7.2 and statistical significance was established at $p < 0.05$. The present study included 99 children with SCA with a median age of 13 years (4 to 18 years); 54.54% of the children were males and 45.45% were females. Regarding the clinical profile, infection was the most frequent event (67.67%), followed by painful episodes (65.65%). It was also observed that 55.55% of the children had pneumonia. Splenomegaly, acute chest syndrome, priapism, stroke, and leg ulcers were observed in 46.46%, 26.26%, 22.91%, 10.10% and 5.05% of the children, respectively. The present findings corroborate previous studies, since it is known that sickle red blood cells promote inflammation, obstruct the vasculature, and injure the endothelium, leading to broad manifestations that affect most vital organs. The development of this study will contribute to the knowledge of the clinical characteristics of SCA in children; however, further studies associating laboratory parameters with clinical profile are needed to control the clinical manifestations in children.

87 ELIPTOCITOSE HEREDITÁRIA COM DIAGNÓSTICO TARDIO EM PACIENTE IDOSO: RELATO DE CASO

Gomes BN, Aragão RMC, Brito AS, Fernandes AS, Texeira MMP, Morais MMM, Mendes LHP, Costa LTF, Araújo CM, Botelho LFB

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

Objetivo: Relatar um caso de eliptocitose hereditária (EH) em geronto, enfatizar a importância de fazer investigação aprofundada de anemia hereditária, ainda que em paciente idoso. **Material e métodos**: Estudo observacional descritivo, feito a partir da análise do seguimento clínico de paciente acompanhado em serviço privado de hematologia em João Pessoa (PB) e exames laboratoriais documentados em prontuário. **Resultados**: Paciente do sexo masculino, 61 anos, pardo, natural e procedente de Princesa Isabel (PB), deu entrada no serviço de hematologia para investigação de quadro de tontura havia um ano e seis meses, com episódios de característica intermitente e sem fatores desencadeantes. Antecedentes patológicos de doença inflamatória intestinal (DII), apresentava sangue oculto nas fezes, anemia, plaquetopenia e reticulocitose, em uso de mesalazina. Ao exame físico, apresentou esplenomegalia a 4 cm do rebordo costal esquerdo, com ausência de hepatomegalia ou linfonodomegalias. Exames laboratoriais com Hb 11,9 g/dL, RDW 21,20%, leucometria 6.300/mm^3, haptoglobina 5,8 mg/dL e reticulócitos corrigidos 3,2%, ferro sérico 85 mcg/dL, ferritina 221, IST 44%, DHL 1108 U/L, vitamina B12 1308 pg/mL, teste da antiglobulina direta negativo, eletroforese de hemoglobina normal e

USG de abdome com esplenomegalia moderada. Na hematoscopia do sangue periférico foi observada a presença de eliptócitos superior a 30% e de policromasia, de modo a confirmar o diagnóstico de eliptocitose hereditária. O paciente foi medicado com ácido fólico 5 mg/dia, apresentou melhoria clínica com seguimento ambulatorial. **Discussão**: A eliptocitose hereditária é uma doença autossômica dominante caracterizada pela presença de eritrócitos em forma elíptica, é resultante de defeitos qualitativos e quantitativos de proteínas do citoesqueleto da membrana dos eritrócitos, inclusive e-espectrina e a proteína 4.1R. Esses defeitos resultam na transformação progressiva dos eritrócitos discoides em eliptócitos e, em casos graves, fragmentação e redução da área de superfície da membrana, com perda da deformabilidade celular e consequente destruição prematura da hemácia. A expressividade clínica da doença é variável, desde anemia hemolítica leve até formas graves. O paciente relatado apresenta um fenótipo leve, com anemia discreta e clínica oligossintomática. O diagnóstico da EH é baseado na presença de mais de 30% de eliptócitos, pode chegar a 100% do total de células avaliadas no esfregaço sanguíneo. O tratamento com folato diário é recomendado para pacientes com hemólise crônica e, em casos de anemia importante, transfusões de eritrócitos podem ser necessárias. Nos casos mais graves, a esplenectomia continua a ser o tratamento de escolha. A anemia em pacientes idosos torna esses indivíduos mais sensíveis a outras doenças, que por sua vez podem agravar a anemia, de forma que a correção do quadro anêmico pode quebrar esse ciclo vicioso e retardar as manifestações mórbidas do envelhecimento. **Conclusão**: Diante de anemia em pessoa idosa, faz-se necessário também investigar as causas hereditárias, tendo em vista que a expressividade clínica é muito variável e muitos diagnósticos são negligenciados, ressalta-se a importância da classificação morfológica e fisiopatológica da anemia, bem como análise da morfologia em sangue periférico.

88 ATIVIDADE ANTIFALCIZANTE DE EXTRATO VEGETAL

Fernandes KS[a], Veloso NS[a], Adorno EV[a], Goncalves MS[b], Velozo ES[a]

[a] *Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[b] *Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional (LIGHT), Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil*

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença genética que acomete principalmente a população negra e é caracterizada pela homozigose da hemoglobina (S) (HbS), a qual é decorrente de uma mutação de ponto no sexto códon do gene da globina, onde há uma troca do ácido glutâmico pela valina. Em situações de hipóxia, a HbS tende a polimerizar-se, formar fibras que são insolúveis e modificar a forma dos eritrócitos, que passam de discoide para foice ou drepanócito. Atualmente, a hidroxiureia tem sido um fármaco amplamente usado no manejo do paciente com AF, por elevar a hemoglobina fetal (HbF) e melhorar o quadro clínico. Entretanto, existe uma variabilidade na resposta ao tratamento e seu uso pode apresentar efeitos adversos. Estudos têm avaliado os efeitos antifalcizantes de alguns extratos vegetais, como possível fonte opcional no tratamento da doença. **Objetivo**: Avaliar a atividade antifalcizante do extrato metanólico das folhas de uma espécie encontrada na Chapada Diamantina, região central do estado da Bahia. **Material e métodos**: A planta foi coletada em março de 2005 no distrito de Inúbia, município de Piatã; o extrato vegetal foi obtido por meio de maceração com metanol. Para os testes, foram coletadas amostras de sangue de pessoas com AF, atendidas no hemocentro (Hemoba), excluíram-se aqueles que estavam em uso de hidroxiureia, que apresentaram quadro de crise aguda e que receberam transfusão nos últimos três meses; todos os indivíduos participantes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Foram feitos testes de falcização em lâmina e de solubilidade da hemoglobina S, com o uso de mistura do sangue e concentrações variadas do extrato, na presença de solução de metabissulfito de sódio. **Resultados**: O extrato metanólico das folhas da espécie em estudo apresentou atividade antifalcizante e foi capaz de aumentar a solubilidade da HbS. Dessa forma, os resultados corroboram estudos prévios, que têm demonstrado atividade antifalcizante de substâncias ativas, principalmente derivados fenólicos, como o ácido gálico, a quercetina e o kaempferol. **Conclusão**: Os resultados iniciais sugerem que os produtos naturais podem ser uma potencial fonte de novos fármacos para o manejo da AF.

89 SÍNDROME DE EVANS NO CONTEXTO DE TUBERCULOSE PULMONAR

Krahl EM, Manca CC, Santos TCFD, Filho JAB, Lusvarghi JGM, Santos MNFD, Paschoalin PN, Francelin PR, Garcia AA, Júnior OR

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

Objetivo: Descrever um caso de síndrome de Evans associada a tuberculose pulmonar, com resolução completa da anemia hemolítica autoimune (AHAI) após tratamento com corticoterapia e antituberculostáticos, porém com plaquetopenia imune corticodependente. **Material e métodos**: Revisão de prontuário e de literatura médica feita no Pubmed. **Relato de caso**: LGVS, masculino, 24 anos, natural de São Paulo, institucionalizado no Centro de Detenção Penitenciária, com antecedente de tuberculose tratada em 2015, ex-usuário de drogas ilícitas. Admitido em março de 2017 com quadro de epistaxe volumosa e petéquias, exames laboratoriais com hemoglobina (Hb) de 4,5 g/dL, leucócitos de 5.120/mm^3 e plaquetas de 2.000/mm^3 (confirmada em lâmina), Coombs direto positivo IGG, DHL 877U/L, reticulócitos 3,5, bilirrubinas totais 1,79 mg/dL, indireta 1,13 mg/dL. Feitos mielograma com hipercelularidade em setor eritrocítico, séries restantes normocelulares, sem atipias, imunofenotipagem normal, além de BMO hipercelular em série eritrocítica e granulocítica, sem infiltração neoplásica. Feita tomografia de tórax com linfonodos mediastinais aumentados em número, consolidações e nódulos em vidro fosco e PCR para *Mycobacterium tuberculosis* positivo em broncoscopia. Iniciados prednisona 1 mg/kg/dia (65 mg), imunoglobulina 1 g por 2 dias e esquema RIPE para tratamento da tuberculose, recebeu alta com Hb 10,5 g/dL e plaquetas 31.000/mm^3. Em 30/05 apresentava Hb 14,8 g/dL, leucócitos 7.890/mm^3 e plaquetas 86.000/mm^3, iniciado então desmame do corticoide. Manteve hemoglobina normal e provas de hemólise negativas desde o início do tratamento, obteve negativação do Coombs direto em setembro e completou tratamento para tuberculose em outubro de 2017. Apresentou novas internações em agosto de 2017 e em fevereiro de 2018 devido à epistaxe volumosa e queda da contagem de plaquetas, sempre relacionadas a tentativas de desmame do corticoide. Feito pulso com metilprednisolona e romiplostin 250 mcg subcutâneo em 09/02/2018 devido a plaquetometria de 1.000/mm^3, recebeu alta com 15.000/mm^3 plaquetas, retornou em 16/02 com plaquetometria de 540.000/mm^3. Encaminhado, então, para esplenectomia feita em 20/02/2018, atingiu um pico de 802 mil plaquetas no pós-operatório e iniciado desmame do corticoide. Em junho de 2018, sem corticoide e assintomático com Hb 15g/dL, leucócitos 6.600/mm^3 e plaquetas de 167.000/mm^3. **Discussão**: Em revisão de literatura foram encontrados apenas três relatos de casos de síndrome de Evans associada à tuberculose na sua forma disseminada, ganglionar e cutânea orificial. Já a associação de PTI com tuberculose está mais bem estabelecida, apesar de rara. Foram identificados 50 casos publicados entre 1964 e 2016, com amplo espectro de formas clínicas. A terapia antituberculostática foi a mais efetiva para normalização plaquetária e o tempo após início do tratamento variou entre dois e três meses. Em contrapartida, o caso relatado não apresentou resposta plaquetária ao esquema RIPE, com necessidade de esplenectomia. Já a AHAI permaneceu em remissão com a primeira linha de tratamento. **Conclusão**: A associação de síndrome de Evans e PTI com tuberculose pulmonar é rara, mas deve ser considerada em pacientes de risco em áreas endêmicas. O diagnóstico precoce de tuberculose e o início de tratamento específico parecem cruciais para rápida recuperação plaquetária e redução dos riscos de imunossupressão prolongada, internações e hemorragias.

90 ATIVIDADE DO SISTEMA RENINA ANGITOENSINA E SEU EFEITO SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL DE CAMUNDONGOS COM ANEMIA FALCIFORME

Brito PL, Chweih H, Gotardo EMF, Júnior WF, Leonardo FC, Penteado CF, Oliveira MG, Antunes E, Costa FF, Conran N

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

Introdução: A doença renal falciforme é uma das principais manifestações clínicas da anemia falciforme (AF). Condições de hipóxia, acidez e hiperosmolaridade da medula renal favorecem a polimerização

da desoxi-hemoglobina S e a falcização dos eritrócitos, levam ao processo vaso-oclusivo no órgão. A isquemia renal e alterações do fluxo sanguíneo glomerular podem induzir a produção de angiotensina II (AngII), um hormônio vasoconstritor derivado do sistema renina-angiotensina (SRA), que atua dentre outras funções na regulação da pressão arterial (PA). Pacientes com AF frequentemente apresentam alterações da PA, a qual se modifica com o avanço da idade. Anteriormente, relatamos a redução do nível plasmático de AngII em camundongos com AF. **Objetivo**: Investigar as modificações de PA e do SRA associados à idade em um modelo animal de AF. **Material e métodos**: Camundongos quimeras controles (QCON) e com AF (QAF) foram gerados através da irradiação de camundongos da linhagem C57BL6 (machos, oito semanas de idade) seguida pela transplantação de células de medula óssea de outro camundongo C57BL6 ou de um camundongo transgênico Berkeley com AF, respectivamente. Os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética Animal da Unicamp (CEUA). Os animais foram subdivididos em grupos Jovens-adultos com cinco meses e Adultos com 8-9 meses. Após a confirmação do fenótipo dos camundongos transplantados, a PA dos animais foi mensurada pelo método não invasivo (NBP – AdInstrument) e quando completados cinco e nove meses de idade os animais foram sacrificados para obtenção de plasma para quantificação plasmática de AngII e de enzima conversora de angiotensina (ECA). **Resultados**: Observamos que a PA média dos camundongos QAF de cinco e oito meses foi significativamente menor (87,9 ± 1,9 mmHg; n = 12; e 94,31 ± 4,4 mmHg; n = 2; respectivamente) quando comparada com os QCON (108,9 ± 5 mmHg; n = 10; e 110,6 ± 2,2 mmHg; n = 9; respectivamente), mostrou-se que esse modelo mimetiza as condições patológicas que ocorrem nos pacientes AF. Apesar de os camundongos QAF adultos terem menor concentração plasmática de AngII (16,44 ± 2 pg/mL) em relação aos animais QCON (35,52 ± 5,3 pg/mL) de mesma idade, não houve correlação significativa com a redução da PA. Níveis plasmáticos de ECA plasmática nos QAF adultos (2,06 ± 1,6 pg/mL) foi significativamente inferior à dos QAF jovens-adultos (10,54 ± 1,9 pg/mL), redução que foi significativamente correlacionada com a redução de AngII. **Discussão**: Estes resultados mostram que a PA está reduzida em camundongos machos com AF e em idade juvenil e adulta, como tem sido relatado em pacientes com AF, porém essa diminuição parece não estar associada com a redução dos níveis plasmáticos de AngII. Diminuição de ECA no plasma dos animais QAF adultos pode indicar possíveis alterações nos órgãos alvos de produção da ECA nessa idade, bem como pode justificar a diminuição de AngII. **Conclusão**: Esses dados mostram que a redução da PA presente nos camundongos QAF é independente da baixa atividade do SRA.
Financiamento: Fapesp.

91 PERFIL HEMOGLOBÍNICO E HEMATOLÓGICO DE INDIVÍDUOS COM INTERAÇÃO DE HB SC

Ishizava MM[a], Nascimento PPD[a], Chaves NA[a], Belini-Junior E[b], Torres LS[c], Lobo CLC[d], Bonini-Domingos CR[a]

[a] *Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas, 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 e Biologia Molecular, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS/CPTL), Três Lagoas, MS, Brasil*
[c] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[d] *Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Objetivo: Caracterizar o perfil hemoglobínico e hematológico dos indivíduos com interação de Hb SC. **Material e métodos**: Foram analisadas quatro amostras de sangue periférico, com diagnóstico de Hb SC, por meio de testes para identificação de hemoglobinopatias, consistiram em eletroforese de hemoglobinas em pH alcalino e pH ácido e quantificação das frações hemoglobínicas por HPLC-Ultra 2 Resolution Trinity Biotech e confirmação por análise molecular (PCR-RFLP). **Resultados**: A partir da avaliação das concentrações das frações hemoglobínicas, observamos as seguintes medianas: hemoglobina S (Hb S) 45,8% (44,5%-46,7%), hemoglobina C (Hb C) 41,85% (40,2%-43,5%), hemoglobina fetal (Hb F) 3,05% (0,8-3,9%) e hemoglobina A_2 (Hb A_2) 4,2% (3,3%-5,3%). Os valores aumentados (> 3,5%) de Hb A_2 estão possivelmente associados com a presença de Hb S glicada, que tem sua fração eluída na mesma janela que essa hemoglobina na análise cromatográfica. Na caracterização do perfil hematológico avaliaram-se a volume corpuscular médio (VCM), com mediana de 82,6 fl (73,2-89,5), hemoglobina corpuscular média (HCM), com mediana de 28,55 pg (24,8-31) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), com mediana de 34,5 g/dL (33,8-34,8). A partir dos dados, constatamos que os valores hematológicos encontrados estavam dentro da faixa de normalidade. Porém na análise individual, uma das amostras apresentou os valores de VCM (73,2 fl) e HCM (24,8 pg) abaixo da normalidade e a concentração similares de Hb S (44,5%) e Hb C (42,7%), o que sugeriu variações nos padrões hematológicos, possivelmente devido a características ambientais distintas, não avaliadas neste estudo. **Discussão**: A doença falciforme (DF) é caracterizada pela presença predominante da Hb S como resultado da interação com outras hemoglobinas variantes como Hb C, a segunda variante mais frequente no Brasil. Ambas são decorrentes de mutação pontual no gene beta globina (HBB). Quando herdadas conjuntamente resultam em um quadro da DF, caracterizado clinicamente por aumento da viscosidade do sangue e maior desidratação celular devido à presença da Hb C, promovem a falcização dos eritrócitos. Em casos com menores concentrações de Hb S e Hb C, há a possibilidade de haver co-herança com alfa talassemia. **Conclusão**: Ao avaliar o perfil hemoglobínico e hematológico de indivíduos com Hb SC, é importante estabelecer os parâmetros que poderão auxiliar no diagnóstico laboratorial e na associação com fatores genético e/ou ambientais.

92 RELAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO RS3800231 DO GENE FOXO3 E TALASSEMIA BETA

Torres FF[a], Nascimento PPD[a], Bernardo VS[a], Chaves NA[a], Carrocini GCS[a], Belini-Junior E[b], Estevão IF[c], Lobo CLC[d], Bonini-Domingos CR[a]

[a] *Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas, 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 e Biologia Molecular, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil*
[c] *Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil*
[d] *Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Objetivo: Avaliar comparativamente as frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo rs3800231 (35-2764A>G; MAF: G = 0,4868) do gene FOXO3, em indivíduos da população brasileira com talassemia beta homozigota e heterozigota. **Material e métodos:** A casuística foi composta por 68 indivíduos: 21 beta talassêmicos homozigotos, dos quais 13 homens e oito mulheres com mediana de 28 anos (7-59); e 47 beta talassêmicos heterozigotos, dos quais 19 homens e 28 mulheres, com mediana de 32 anos (1-79). As amostras de sangue foram provenientes dos estados do Rio de Janeiro e de São Paulo e foram submetidas aos testes clássicos e complementares de diagnóstico de hemoglobinopatias, como resistência osmótica em NaCl 0,36%, morfologia eritrocitária, eletroforeses em pH alcalino e ácido e HPLC (Ultra2 Resolution, Trinity Biotech). O DNA genômico foi extraído e submetido à confirmação molecular de talassemia beta para as mutações mais frequentes na população brasileira, CD39, IVSI-110, IVSI-6 e IVSI-1, com o uso de PCR-AE. Em casos não confirmados por essa metodologia foi feito sequenciamento genômico. A presença do SNP rs3800231 foi avaliada por PCR-RFLP. As análises estatísticas foram feitas no *software* Graphpad Prism 7, considerou-se $p < 0,05$ como significativo. **Resultados:** Dentre os indivíduos com beta talassemia heterozigota foram identificados, para o SNP, 24 heterozigotos (AG = 51,06%), 11 homozigotos mutantes (GG = 23,40%) e 12 homozigotos selvagens (AA = 25,54%), a frequência do alelo selvagem (A) foi de 0,51 e a do alelo mutado (G) de 0,49. Entre os 21 indivíduos com beta talassemia homozigota, o resultado foi de três heterozigotos (AG = 14,28%), dois homozigotos mutantes (GG = 9,52%) e 16 homozigotos selvagens (AA = 76,2%), a frequência do alelo selvagem (A) foi de 0,83 e a do alelo mutado (G) de 0,17. Os resultados mostraram que as frequências genotípicas ($p < 0,001$) e alélicas ($p = 0,005$) do SNP foram

diferentes entre os indivíduos com beta talassemia heterozigota e homozigota, os beta talassêmicos heterozigotos foram os que apresentam a maior frequência do alelo mutante. **Discussão:** Estudos anteriores demonstraram que o gene FOXO3 está envolvido na regulação de atividades cruciais para a manutenção das células eritroides, como processos de enucleação, manutenção do *pool* de células-tronco hematopoiéticas e regulação transcricional na maturação eritroblástica terminal, sugere-se que a perda da função transcricional do gene resulta em consequências importantes na fisiopatologia de doenças hematológicas. Atualmente, existem mais de 200 mutações para o gene da beta globina, as quais resultam em aspectos clínicos e hematológicos de gravidade variável para a talassemia beta. É possível que a alteração na síntese de cadeias beta nas talassemias e a co-herança do SNP tenham efeitos moduladores nas características fenotípicas dessa anemia hereditária. **Conclusão:** Assim, conclui-se que a investigação desse SNP pode revelar resultados promissores na busca por fatores genéticos capazes de atuar como moduladores do fenótipo beta talassêmico e influenciando a ocorrência de manifestações clínicas.

93 RELATO DE CASO: INTERAÇÃO ENTRE HB S E HB KORLE-BU EM NÚCLEO FAMILIAL

Miyazaki RH, Nascimento PPD, Chaves NA, Bonini-Domingos CR

Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas, Departamento de Biologia, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (Ibilce), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar a ocorrência da herança, em dupla heterozigose, das variantes Hemoglobina S (HbS) e Hb Korle-Bu em um núcleo familial. **Material e métodos**: Investigou-se o perfil hemoglobínico de três indivíduos de um núcleo familial, pai (22 anos), mãe (24 anos) e filho (dois anos), por meio de testes clássicos de diagnóstico de hemoglobinopatias: eletroforese em pH alcalino 8,6, eletroforese em pH ácido 6,2, resistência globular osmótica em solução de NaCl a 0,36%, análise de morfologia eritrocitária e avaliação do perfil qualitativo e quantitativo por HPLC (Ultra 2 Resolution Trinity Biotech). Posteriormente, confirmou-se a presença das Hb variantes por meio de biologia molecular – PCR-RFLP. **Resultados**: Observou-se, para o pai, o perfil de traço falciforme (HbAS), com morfologia eritrocitária caracterizada por leve hipocromia; a mãe apresentou heterozigose para Hb Korle-Bu (perfil HbA-Korle-Bu) com leve hipocromia e poiquilocitose; enquanto que o filho herdou a dupla heterozigose para ambas as variantes (HbS-Korle-Bu), apresentou moderada hipocromia e poiquilocitose e acentuada microcitose. **Discussão**: A Hb Korle-Bu é originada por uma mutação na cadeia beta da globina na posição 73 (Asp – Asn), os indivíduos heterozigotos são majoritariamente assintomáticos, podem, no entanto, apresentar leve alteração morfológica, assim como observado em indivíduos heterozigotos para Hb S. A herança na forma heterozigota de Hbs variantes representa preocupação em termos de saúde, visto que, em geral, os indivíduos heterozigotos são assintomáticos e, consequentemente, dificilmente diagnosticados em rotina clínica. Dessa forma, devido à falta de conhecimento do perfil hemoglobínico, os descendentes desses indivíduos estão sujeitos a interações entre as Hbs variantes, então "silenciosas" nos progenitores. No caso das duas variantes aqui descritas, a correta identificação do perfil hemoglobínico é ainda dificultada, uma vez que ambas apresentam perfil migratório e eletroforético similares (S-Like), isso faz com que seja confundida com a homozigose para a Hb S. A herança dessas interações pode acarretar características fenotípicas significativas, como a presença de anemias hemolíticas. No presente relato de caso, podemos observar que o indivíduo que apresentou a interação entre Hb Korle-Bu e Hb S mostrou características fenotípicas mais significativas, com perfil morfológico mais evidente. **Conclusão**: Nosso relato de caso salienta a importância dos testes neonatais para diagnóstico de hemoglobinopatias, uma vez que a correta identificação da ocorrência dessas interações pode colaborar com a conduta clínica, além de contribuir para a descrição e o diagnóstico de futuros achados similares. Além disso, evidencia a importância do diagnóstico das hemoglobinas variantes, mesmo que em heterozigose, para o esclarecimento do mecanismo de herança e a sua probabilidade, aspectos esses que poderiam ser abordados na prática do aconselhamento genético, nem sempre efetivo no caso das hemoglobinopatias.

94 IDENTIFICAÇÃO DE HEMOGLOBINA HASHARON EM HETEROZIGOSE COM CARACTERÍSTICAS DISTINTAS: RELATOS DE CASO

Arantes PP, Nascimento PPD, Domingos CRB

Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Considerando o perfil eletroforético "S-Like" da mutação, descrever os diferentes perfis já encontrados da variante durante a elucidação do diagnóstico laboratorial. **Material e métodos**: Foram usadas amostras que resultaram em casos suspeitos de Hb variante após serem avaliados por meio dos testes de resistência globular osmótica em solução de NaCl a 0,36%, eletroforese em pH alcalino em acetato de celulose, eletroforese em pH ácido e análise de morfologia eritrocitária. A quantificação das frações hemoglobínicas foi feita por meio de análise cromatográfica (HPLC - Ultra 2 Trinity Biotech – Kit Resolution), assim como a caracterização dos específicos tempos de retenção, que nos permitiram sugerir a presença de Hb Hasharon, a qual foi confirmada por análise molecular (PCR-RFLP). **Resultados**: Todas as amostras, heterozigotas para Hb Hasharon, apresentaram perfil eletroforético de Hb AS em pH alcalino. Em eletroforese pH ácido, três delas apresentaram perfil Hb A com uma banda semelhante à Hb S e uma apresentou perfil Hb AA, devido a menor concentração de hemoglobina "S-Like". Os tempos de retenção observados na análise por cromatográfica de três das quatro amostras analisadas esteve dentro da faixa estimada pelo fabricante para caracterização dessa Hb variante, com valores correspondentes a RRTS 1,06 – 1,08. Entretanto, um amostra apresentou tempo de retenção de RRTS 1.10, 0,02 minuto acima do estimado. Com relação à concentração de hemoglobina variante, foram encontrados valores acima do esperado, variaram de 24,7% a 28,1%. Foram encontrados níveis normais de Hb A_2 (com mediana de 1,5%), Hb fetal ausente, porém com Hb A diminuída em relação ao esperado. **Discussão**: Por ser uma mutação no gene alfa globina, espera-se que a Hb Hasharon em estado heterozigótico apresente até 25% de concentração. Num dos casos aqui analisados a concentração de hemoglobina mutante esteve presente em concentração maior do que a esperada. Isso pode ser explicado pelo fato de que é sugestivo que a expressão do gene alfa 2 da globina tenha 2,5 a 3 vezes maior taxa de transcrição e tradução quando comparado com o gene alfa 1. **Conclusão**: O Brasil, por ser um país com um longo histórico de miscigenação, é cenário de populações com perfis genéticos variados, assim como a variação da ocorrência de mutações. Embora a Hb Hasharon não esteja associada a características clínicas, quando concomitante com traço alfa talassêmico, afecção frequente na população sudeste brasileira, pode levar à ocorrência de anemia hemolítica. Assim, a caracterização da variação do perfil hemoglobínico dessa variante é importante para garantir um diagnóstico preciso, bem como para a orientação genética.

95 FREQUÊNCIA DE HEMOGLOBINAS VARIANTES S E C EM DOADORES DE SANGUE DO HEMOPE RECIFE

Cardeal MSS, Viana CTS, Silva KMF, Andrade SB

Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil

Objetivo: Constatar a frequência de hemoglobinas variantes S e C nos doadores de sangue atendidos no Hemocentro Recife (Hemope) de 2015 a 2017. **Material e métodos**: Foi feito um estudo epidemiológico do tipo seccional com o uso de estatística descritiva. O HPLC é um método eficaz de identificação de hemoglobinas variantes devido à quantidade de amostras que são analisadas em um curto tempo. A cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE, em inglês *High performance liquid chromatography*, HPLC) tem maior precisão entre os métodos usados na identificação de hemoglobinas variantes. O sistema é automatizado e apresenta um resultado rápido e eficiente, foi usado o equipamento Variant™||Turbo System da Bio-Rad para a identificação das hemoglobinas (Hb) S e C. A legislação hemoterápica vigente preconiza que seja feita pesquisa de hemoglobina variante S em todos os doadores pelo menos uma vez, visto que alguns pacientes não podem receber hemácias com essa variante. A metodologia aplicada

admite identificação de outras variantes, especialmente a Hb C. **Resultados**: Entre 2015 e 2017 foram processadas 39.121 amostras, dessas 1.126 eram traço falciforme (2,88%) e 225 eram heterozigotos para Hb C (0,58%), o que corrobora os dados da literatura. **Discussão**: Em um estudo feito na Hemoclínica do Distrito Federal (2016), foram analisadas 26.976 amostras de doadores, 2% apresentaram resultado positivo para Hb AS e 0,05% para Hb AC. Em outro estudo feito no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (2014), foram analisados 61.585 doadores, foram 1.809 amostras com hemoglobinas anormais e dessas 2,35% apresentaram Hb AS e 0,51% Hb AC. Em 2013, durante o VII Simpósio de Doença Falciforme, foi divulgado que a incidência de nascidos vivos com o traço falciforme no estado de Pernambuco era de 1:23, de acordo com o Programas Estaduais de Triagem Neonatal (PETN). Um estudo feito no estado de Goiás em 2006 evidenciou que a heterozigose para Hb AS foi de 2,2% e para Hb AC de 1%. As hemoglobinas variantes são consequentes de alterações estruturais na Hb, que promovem a formação de moléculas com características bioquímicas diferentes das normais. As hemoglobinas S e C são as variantes mais prevalentes no Brasil, quando se encontram em homozigose podem causar anemia grave, pode ser denominada de hemoglobinopatia, a doença autossômica recessiva mais comum no mundo. Os portadores heterozigotos de Hb S ou Hb C são geralmente saudáveis, porém os filhos de casais em que ambos apresentam o traço de uma dessas hemoglobinas anormais têm chance de ser indivíduos homozigotos, o que repercute na doença propriamente dita. **Conclusão**: O conhecimento da presença de hemoglobinas variantes permite uma avaliação global da disseminação das hemoglobinas anômalas, avaliação da importância do aconselhamento genético para prevenir ou diagnosticar precocemente novos casos e o favorecimento em receptores de sangue com produtos de qualidade e segurança.

96 IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FUNCIONAL DA HB FAIRFAX [β94 (FG1)-GLU-LEU-HIS-CYS-ASP-95(FG2);HBB: C.285_286INSGAGCTGCACTGTGAC]: VARIANTE INSTÁVEL DA HEMOGLOBINA ASSOCIADA À ANEMIA HEMOLÍTICA GRAVE

Jorge SE[a], Albuquerque DM[b], Lanaro C[b], Nascimento PH[a], Pedroso GA[a], Santos MNND[a], Oliveira SC[c], Grigoleto MRP[a], Costa FF[b], Sonati MF[a]

[a] *Laboratório de Hemoglobinopatias, Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[c] *Hemocentro Regional de Campos dos Goytacazes, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil*

Descrevemos aqui a identificação e caracterização funcional da Hb Fairfax [94(FG1)-Glu-Leu-His-Cys-Asp-95(FG2);HBB:c.285_286insGAG CTGCACTGTGAC], uma variante instável rara da hemoglobina (Hb) humana resultante da inserção de cinco resíduos adicionais (-Glu-Leu-His-Cys-Asp-) entre as posições 94 e 95 da cadeia, devido à inserção de 15 pares de bases (GAG CTG CAC TGT GAC) entre os códons 94 e 95 do respectivo gene. A variante foi encontrada, como mutação de novo, em uma paciente branca, com 25 anos, acompanhada no Hemocentro Regional de Campos dos Goytacazes (RJ), com anemia hemolítica grave, dependente de transfusão desde os três meses de vida; foi esplenectomizada aos oito anos, após consecutivos episódios de sequestro esplênico, recebe atualmente eventuais transfusões na vigência de quadros infecciosos. As análises hematológicas revelaram anemia (GV = 2,15 x 10^{12}/L; Hb = 7,4 g/dL, Ht = 30,6%, VCM = 142,3 fl, HCM = 34,4 pg, RDW = 26,6%) e níveis elevados de ferro sérico e ferritina (271 g/dL e 682 ng/mL, respectivamente). Na eletroforese em pH alcalino, a variante apresentou migração concomitante à HbS, enquanto na HPLC de troca catiônica eluiu mais lentamente do que a HbA. No HPLC de fase reversa, a globina $\beta^{F\ airfax}$ coeluiu com as cadeias Δ. Os testes de instabilidade foram positivos. O sequenciamento direto do gene revelou a inserção da sequência -GAC CTG CAC TGT GAC- entre os códons 94 e 95, em heterozigose. A caracterização funcional da Hb Fairfax, feita com hemolisado total em sistema semiautomatizado Hemox-Analyzer, indicou afinidade aumentada pelo O_2. As curvas de dissociação e saturação de O_2 dos lisados que continham as Hbs Fairfax e A resultaram na diminuição da p50 em comparação com o lisado normal: $p50_{desoxi\ HbF\ airfax}$ = 8,13 (0,52) e $p50_{oxi\ HbF\ airfax}$ = 7,89 (0,40), $p50_{desoxi\ HbA}$ = 12,26 (0,19) e $p50_{oxi\ HbA}$ = 11,78 (0,13). A cooperatividade *heme-heme* também se apresentou reduzida [$n_{deoxi\ HbF\ airfax}$ = 1,97 (0,16) e $n_{oxi\ HbF\ airfax}$ = 1,91 (0,13); $n_{deoxi\ HbA}$ = 2,86 (0,15) e $n_{oxi\ HbA}$ = 2,21 (0,12)], revelou tendência à redução da propriedade cooperativa da proteína. Tal comportamento sugere que a inserção dos cinco resíduos (-Glu-Leu-His-Cys-Asp-) na região inter-hélice FG, na Hb Fairfax, modifica a dinâmica de cooperatividade tetramérica e a afinidade pelo O_2. Por se tratar de uma região próxima ao *heme pocket* da cadeia, essas alterações reduziriam a mobilidade da região e levariam à maior exposição do grupamento heme e facilitação de sua ligação com o O_2, mas também à maior exposição do sítio ativo, permitiriam eventos de instabilidade por autoxidação, sem que haja, no entanto, completa desnaturação do tetrâmero funcional, o que explicaria a intensidade da hemólise e, ao mesmo tempo, sua presença em sangue periférico.
Apoio financeiro: Fapesp, CNPq, Capes e Faepex-Unicamp.

97 DOENÇA DAS CRIOAGLUTININAS COMO MANIFESTAÇÃO DE ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA: RELATO DE CASO

Brito AS, Botelho LFB, Fernandes AS, Garcez PTL, Gomes BN, Medeiros FMT, Morais MMM, Santos DGCD, Silva ICB, Vicente BDS

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

Objetivo: Relatar um caso de associação entre doença das crioaglutininas e adenocarcinoma de próstata e alertar a comunidade científica para investigação de tumores sólidos na vigência de doença das crioaglutininas. **Material e métodos**: O trabalho foi estruturado com base em análise do seguimento clínico do paciente e de exames laboratoriais e de imagem documentados em seu prontuário, obtidos após concordância familiar por meio de TCLE. **Relato de caso**: JCL, 87 anos, masculino, com quadro de paresia em membros inferiores, intolerância ao frio e alterações de memória havia seis meses. Relatou perda ponderal de 5 kg em dois meses. Devido à dificuldade de leitura de hemograma e necessidade de incubação da amostra de sangue total em banho-maria à temperatura de 37°C para desaglutinação das hemácias, surgiu a hipótese de crioglobulinemia e foi encaminhado ao hematologista. Ao exame físico, EGR, discreta confusão mental, eupneico, mucosas hipocoradas e desidratadas, equimoses em MMSS, emagrecimento importante e ausência de adenomegalias. Sem alterações significativas nos exames cardiovascular, respiratório e abdominal. Hemograma revelou anemia normocítica, leucocitose e plaquetose. Tinha reticulocitose, DHL normal, teste de antiglobulina direta positivo. Eletroforese de proteínas séricas e imunofixação confirmaram crioglobulinemia. Mielograma revelou infiltração medular por células não hematopoiéticas, comprovada por imunofenotipagem. Infiltração tumoral em biópsia de MO com perfil imuno-histoquímico positivo difusamente para AE1+AE3 (pancitoqueratina) e PSA e negativo para demais marcadores. Iniciada corticoterapia para controle das crioaglutininas. Entre os marcadores tumorais estudados, o PSA foi positivo, superior a 2.000 ng/mL. TC pélvica concluiu hipertrofia prostática e aumento da densidade óssea da pelve, suspeitou-se de neoplasia secundária. Parentes optaram pelo tratamento paliativo, com óbito do paciente em poucas semanas. **Discussão**: Doença das crioaglutininas é uma patologia caracterizada pela produção de anticorpos contra antígenos da membrana eritrocitária, geralmente de classe IgM, cuja origem patogênica mais provável é a desregulação imunológica. No caso relatado, foram feitos os exames a fim de se classificar a anemia hemolítica. Um exame da medula óssea é recomendado na suspeita de linfoma ou outras neoplasias hematológicas e uma TC está indicada na pesquisa de linfomas ou tumores sólidos. Casos raros têm sido associados secundariamente a tumores sólidos, como acima descrito. Crioaglutininas monoclonais, com especificidade para anti-I e restrição de cadeias leves kappa, podem ocorrer em pacientes com tumores não linfoides, particularmente adenocarcinomas. Quando associada com linfomas malignos ou tumores, essa pode desaparecer após uma terapia antilinfoma ou antitumoral bem-sucedida, é usada como marcador de tumor, o que não foi possível, visto que o paciente veio a óbito. **Conclusão**: Destaca-se a rara relação entre doença das crioaglutininas como manifestação de um tumor sólido, bem como a importância do diagnóstico diferencial com outras desordens associadas e instituição do correto tratamento da patologia de base o mais brevemente possível.

98 PREVALÊNCIA DE FADIGA E SEU IMPACTO NA VIDA DIÁRIA EM ADULTOS COM DOENÇA FALCIFORME

Maia HAAS, Alvaia MA, Assunção ACS, Oliveira BB, Amorim TM, Ribeiro APMR, Júnior JB, Carvalho ESS

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) é caracterizada pela hemoglobina S (HbS), originada por mutação no gene da β-globina. Sua fisiopatologia envolve hemólise, adesão endotelial, vaso-oclusão e inflamação, responsáveis pelas manifestações da doença, como a fadiga. Há ausência de estudos que avaliem a fadiga na população com DF, entendida como comprometimento da capacidade muscular, redução na capacidade de trabalho ou diminuição da eficiência das atividades de vida diária, geralmente acompanhada por sensação de cansaço ou exaustão generalizada. **Objetivo**: Estimar a prevalência de fadiga, seus fatores associados e seu impacto nas atividades diárias em pessoas com DF. **Material e métodos**: Estudo transversal, de análise estatística descritiva, feito em Centro de Referência em DF, em Feira de Santana, Bahia. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual de Feira de Santana. Os participantes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e responderam questionário sociodemográfico e clínico elaborado pelos autores. Como proposto pelo Consenso Brasileiro de Fadiga, o diagnóstico de fadiga foi sugerido naqueles com resposta positiva aos três referenciais empíricos de fadiga (Você se sente cansado? Esse cansaço melhora quando descansa ou dorme? Esse cansaço te impede de fazer o que você costuma fazer?) e considerada clinicamente significativa se pontuação 5 na Escala Numérica de Fadiga. Para avaliar o impacto da fadiga na vida diária, foi aplicado o Pictograma da Fadiga. **Resultados**: Participaram 71 pacientes, média de 34,27 ± 11,52 anos, a maioria do sexo feminino (54,92%), HbSS (53,52%) e 71,84% não usavam hidroxiureia. Quanto à gravidade da DF: 71,83% eram graves, 18,3% moderados e 9,85% leves. Constatou-se fadiga em (19/76) sujeitos, prevalência de 26,76% [17,79–38,12%] IC95%. Nesses, a intensidade da fadiga foi grave em 42,1% e extrema em 21,05%; o impacto nas atividades diárias foi moderado em 47,36% e grave em 26,31%. Não houve correlação significativa entre fadiga e idade ($p = 0,14$), genótipo SS ($p = 0,18$), sexo ($p = 0,43$), gravidade da DF ($p = 0,55$) e uso de hidroxiureia ($p = 0,23$). **Discussão e conclusão**: A prevalência de fadiga é comparável à de outras complicações na amostra estudada, como necrose de cabeça de fêmur, sequestro esplênico e úlcera de perna, e impacta negativamente sua qualidade de vida. Apesar de a população deste estudo ser limitada, a ausência de correlações significativas entre a fadiga e variáveis sociodemográficas, uso de hidroxiureia e gravidade da DF sugerem o caráter subjetivo desse sintoma. A intensidade da fadiga foi maior do que seu impacto na vida diária, o que sugere o desenvolvimento de mecanismos adaptativos ou estratégias contra a fadiga ao longo da vida. Futuras pesquisas com populações maiores e avaliação de parâmetros hematológicos devem ser feitas.

99 EVOLUÇÃO DA POLÍTICA NACIONAL DE ATENÇÃO À PESSOA COM DOENÇA FALCIFORME: PESQUISA DOCUMENTAL

Almeida AC[a], Caldas LNCF[a], Santos BCO[a], Santos S[b], Vilela RQB[a], Riscado JLS[a]

[a] *Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil*

[b] *Associação de Portadores de Hemoglobinopatias do Estado de Alagoas, Maceió, AL, Brasil*

Objetivo: Identificar e caracterizar os documentos de domínio público que produzem os dispositivos para a atenção integral aos indivíduos portadores de doença falciforme (DF). **Metodologia**: Esta pesquisa é parte de um projeto maior cujo titulo é "Cuidado à vida: itinerários terapêuticos de indivíduos com doença falciforme". Nesta fase do estudo, fez-se o levantamento bibliográfico das Políticas Indutoras de Atenção Integral ao indivíduo com DF e seus dispositivos, com benefícios diretos ou indiretos a esses sujeitos. Fez-se pesquisa dos documentos disponíveis nos informes e das portarias divulgados pelo Ministério da Saúde, na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS-MS), bem como os acervos eletrônicos do Ministério da Saúde, com o uso do recorte temporal de 2000 a 2018. Após definição dos documentos de domínio público de interesse central para a pesquisa e respectivo registro e estudo deles, fez-se o mapeamento dos documentos, estabeleceram-se como categorias prévias ações voltadas para: gestão, promoção da saúde, prevenção, recuperação, reabilitação na DF. Fizeram-se então o mapeamento dos documentos e a construção de uma linha do tempo. As portarias iniciais que datam de 2001 e 2005 tinham um caráter de estruturação e regulamentação da DF no país, com a criação do Programa Nacional de Triagem Neonatal (Portaria 822/2001) e do Programa Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doença Falciforme e Outras Hemoglobinopatias (Portaria 1018/2005) no SUS. Após essas publicações, diversos documentos que se seguiram visavam a organizar as medicações e as condutas para um adequado tratamento da patologia, bem como a inserção de métodos diagnósticos e exames para melhoria da qualidade de vida dessas pessoas. Por fim, as políticas mais atuais (2018) objetivaram definir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Falciforme (Portaria Conjunta nº 05) e revogar documentos mais antigos com resoluções desatualizadas. **Resultados**: Na análise geral, identificaram-se 16 políticas; 12 envolviam gestão, cinco tratavam de ações preventivas, duas no âmbito de diagnóstico, 12 focavam em tratamento e apenas uma englobava a questão social. Foi observado um aumento gradual em simpósios, criação de centros de estudo, publicação de manuais, projetos de qualificação profissional no atendimento. **Discussão**: É possível perceber que a atenção e a criação de políticas públicas voltadas para os indivíduos com DF é relativamente recente. Nota-se que a maioria das políticas indutoras envolve principalmente gestão e regulamentação do tratamento, é pouco abordada a questão social. **Conclusão**: Os resultados realçam a DF como um problema de saúde pública para o país. Nota-se um crescente aumento no interesse acerca do tema, que possibilita maior representatividade e participação social dos portadores da doença. Entretanto, muito ainda precisa ser feito na elaboração e aplicação dessas legislações, seja por meio de portarias ou pela abordagem do tema pela sociedade, o que torna a informação mais universal.

100 PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E GRAVIDADE DA DOENÇA FALCIFORME EM ADULTOS NO INTERIOR DA BAHIA

Maia HAAS, Alvaia MA, Assunão ACS, Oliveira BB, Amorim TM, Ribeiro APMR, Silva CS, Júnior JB, Carvalho ESS

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) é caracterizada pela hemoglobina S (HbS), originada por mutação no gene da β-globina. A polimerização da HbS em baixa tensão de oxigênio promove adesão endotelial, hemólise, vaso-oclusão e inflamação, responsáveis pelas manifestações da doença. A DF é mais comum entre os negros e a incidência com a região no Brasil. **Objetivo**: Descrever o perfil clínico-epidemiológico e a gravidade da DF em adultos. **Material e métodos**: Estudo transversal feito no Centro de Referência em DF, em Feira de Santana, Bahia. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido os sujeitos responderam questionário sociodemográfico e clínico. A gravidade da DF foi categorizada em leve (pacientes sem visitas a serviços de urgência/emergência no último ano), moderada (pacientes que buscaram serviços de urgência/emergência no último ano ou uso de opioides em domicílio ou de hidroxiureia) e grave (necessidade de hospitalizações ou transfusões no último ano ou lesão de órgão alvo). **Resultados**: Participaram 71 pacientes, com média de 34,27 ± 11,52 anos, dos quais 39 (54,92%) mulheres, 68 (95,77%) pretos e pardos, 25 (35,21%) com ensino médio completo, 56 (78,87%) desempregados, 41 (57,74%) solteiros e 56 (78,87%) com renda familiar de um salário mínimo. Em relação aos hábitos de vida, 68 (95,77%) não tabagistas, 61 (85,91%) não etilistas, 55 (77,46%) sedentários, 31 (43,67%) seguiam dieta alimentar orientada por nutricionista, 53 (74,64%) estavam com calendário vacinal atualizado, 51 (71,84%) não usavam hidroxiureia e todos usavam ácido fólico. A maior parte dos pacientes era HbSS (n = 38, 53,52%), 32 (45,07%) HbSC e 1 (1,4%) HbSβthal; 54 (76%) buscaram os serviços de urgência/emergência no último ano e 42 (60%) sofreram internações hospitalares no último ano. As complicações mais frequentes foram: crises álgicas (n = 53, 74,64%), síndrome torácica aguda (n = 31, 43,66%), colecistite (n = 29, 40,84%), retinopatia (n = 26, 36,61%), necrose de cabeça de fêmur (n = 12, 16,9%), úlcera de perna (n = 12, 16,9%), priapismo (n = 11, 15,49%) e sequestro esplênico (n = 11, 15,49%). Quanto à gravidade da DF: 71,83%

eram graves, 18,3% moderados e 9,85% leves. Pacientes homozigóticos apresentaram formas mais graves da DF (p = 0,066, *odds ratio* = 2,88 [1,01-7,89] IC95%). **Discussão e conclusão**: Considerando as limitações deste estudo, que engloba uma população de conveniência, o perfil clínico-epidemiológico é concordante com a literatura; indica uma maior expectativa de vida. A alta frequência de desemprego e sedentarismo pode refletir limitações impostas pela DF. A educação em saúde feita pela equipe multidisciplinar no Centro de Referência pode explanar os baixos índices de tabagismo, etilismo, adesão à orientação nutricional e calendário vacinal atualizado. A gravidade da doença tende a aumentar com a idade por efeito cumulativo das complicações. Ressalta-se a importância do acompanhamento multiprofissional nessa população desde a infância, de modo a promover melhor qualidade de vida e evitar complicações graves.

101 ANÁLISE DOS ÓBITOS POR TRANSTORNOS FALCIFORMES EM RESIDENTES DO ESTADO DA BAHIA

Maia HAAS, Alvaia MA, Silva CS, Ribeiro APMR, Júnior JB

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) é um agravo de caráter genético, mais comum entre os negros. No Brasil, o estado da Bahia tem a maior proporção de população negra (aproximadamente 80%) e de incidência da DF: 1:650 nascidos vivos. A DF se caracteriza por mutação no gene da β-globina, o que origina a hemoglobina S. Essa hemoglobina anormal, em baixa tensão de oxigênio, tende a se aderir no endotélio, provocar hemólise, inflamação e dano vascular. Esses processos culminam nas complicações da DF: crises álgicas, icterícia, infecções recorrentes, acidentes vasculares encefálicos, síndrome torácica aguda, sequestro esplênico e dano crônico aos diferentes órgãos, os quais explicam a morbimortalidade da DF. **Objetivo**: Descrever o perfil de mortalidade por transtornos falciformes de residentes do estado da Bahia. **Material e métodos**: Estudo descritivo, baseado em dados secundários de óbitos por transtornos falciformes em residentes do estado da Bahia, entre 1996 e 2016, de acordo o código D57 da Classificação Internacional de Doenças/10 (CID-10), de livre acesso no Sistema de Informações Sobre Mortalidade (SIM-Datasus). **Resultados**: Foram obtidos 1.009 óbitos, segundo gênero, cor, faixa etária, anos de escolaridade, estado civil e região geográfica. Desse total, 50,4% ocorreram no sexo masculino; 68% em pessoas pardas ou pretas, 7,8% em brancas e 23,5% sem registro; 21,8% dos óbitos ocorreram na faixa de 20 a 39 anos. Em relação aos anos de estudo, aproximadamente 34% estudaram até sete anos, porém em 48% dos óbitos essa informação foi ignorada em seus registros. Quanto ao estado civil, 55,3% eram solteiros, 12% eram casados e 29,7% sem registro. Dos óbitos, 87,6% ocorreram em ambiente hospitalar. As regiões de saúde da capital Salvador e de Feira de Santana corresponderam a 38,5% dos óbitos. A taxa de mortalidade específica por transtornos falciformes aumentou 86,2% de 1996 a 2016, com a maior taxa de mortalidade em 2012: cinco por 1.000.000 habitantes. **Discussão e conclusão**: Considerando as limitações do estudo, é sugerida uma tendência crescente na mortalidade por transtornos falciformes no estado da Bahia, sem diferença entre os sexos, em adultos jovens, pardos/negros, solteiros e com até sete anos de estudo. As regiões da capital Salvador e de Feira de Santana caracterizam-se como as mais populosas e com maior número de unidades de saúde. É necessário reforçar atividades para o completo preenchimento dos registros no sistema de informação de saúde, de modo que esses possam refletir de forma mais fidedigna a condição de saúde por um dado agravo.

102 CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DA G6PD EM DOADORES DE SANGUE DA FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS (HEMOAM)

Ferreira NS[a,b], Anselmo FC[a,b], Ferreira ACD[a], Castro ACDS[a], Albuquerque SRL[b], Fraiji NA[b], Gonalves MS[c], Neto JPM[a,b]

[a] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[b] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas (Hemoam), Manuas, AM, Brasil*
[c] *Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*

Apesar da grande heterogeneidade da frequência dos polimorfismos da G6PD, trabalhos têm demonstrado médias acima de 5% na população brasileira. Como os portadores dessa deficiência têm quadro clínico geralmente assintomático, esses são frequentemente doadores de sangue sem estar cientes disso. Dessa forma, entendemos a importância de se fazer a caracterização molecular em doadores de sangue da Hemoam e para isso caracterizamos molecularmente os polimorfismos da G6PD; A- (c.202 G>A + c.376 A>G); A- (680 G>T + 968 T>C); Mediterranean (c.563 C>T); Santamaria (c.542 A>T + c.376 A>G); Santiago de Cuba (c.1339 G>A); Chatham (c.1003G>A), a escolha desses foi por terem sido já demonstrados na população brasileira. Baseamo-nos num modelo transversal para coleta das amostras que se constituiu de 1.200 doadores de sangue. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa, a coleta foi feita sempre após a assinatura do TCLE pelo doador. Para extração do DNA, foi usada extração manual com Brazol com 200µL de sangue total. Nossos resultados demonstram uma frequência total de 7,83% (94 doadores) portadores, distribuídos em 88 doadores (7,33%) para A- 202/376, três (0,25%) para Mediterranean 563, dois (0,17%) para o A- 968 e um (0,08%) para Chatham 1003. Nenhuma amostra foi positiva para Santamaria e Santiago de Cuba. Os polimorfismos 202 e 376 foram os mais prevalentes, o que está de acordo com outros estudos na população brasileira. Já os polimorfismos Mediterranean, A-968 e Chatham já tinham sido previamente descritos na população do Amazonas. Estudos desenvolvidos em diferentes regiões do Brasil demonstraram prevalências dessa deficiência em torno de 3% a 9% e médias acima de 5% para os polimorfismos, principalmente aqueles feitos em indivíduos do gênero masculino. Devido à importância da G6PD para a sobrevida dos eritrócitos, ressaltamos a importância deste estudo na população do Amazonas, não somente para conhecimento de sua prevalência, mas também por essa região ser endêmica para a malária, contribui para o esclarecimento sobre a doença e suas possíveis manifestações clínicas. Tais questões motivam a investigação para essa enzimopatia, uma vez que o conhecimento desses processos permite a criação de estratégias efetivas de prevenção, controle e tratamento de doenças como a malária, contribui para a melhoria da qualidade de vida dos grupos populacionais envolvidos, além do conhecimento dos polimorfismos genéticos na população amazônica e brasileira.

103 NEONATAL SCREENING OF STRUCTURAL HEMOGLOBIN VARIANTS IN MANAUS, BRAZIL

Brito RS[a], Dhyani A[a], Barros LML[a], Moreira LW[a], Normando RN[a], Gonalves MS[b], Fraiji NA[a], Bacha TJ[c], Neto JPM[a,c]

[a] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas (Hemoam), Manuas, AM, Brazil*
[b] *Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil*
[c] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil*

This study aimed to estimate the prevalence of structural hemoglobinopathies and their possible clinical, hematological and biochemical correlations in newborns at Instituto da Mulher Dona Lindu (IMDL) in the city of Manaus, Amazonas. In total, 820 pregnant women were included, who answered a questionnaire regarding their individual data and their obstetric history. The umbilical cord blood samples were collected immediately after the baby was born. The screening for structural hemoglobinopathies was performed using the Bio-Rad Variant II high-performance liquid chromatography (HPLC) system. The hematological analyses were performed using Advia 120 hematology analyzer, and for biochemical analysis the auto-analyzer A25 was used. Complementary data of the newborns were obtained by questionnaires applied to puerperal women, whereas in the case of minors they were applied to their guardians. These questionnaires contained variables such as weight, gender, skin color (white, black, Afro-descendants or yellow), twinning, type of nursing (breast milk, parenteral or milk formula), and if hospitalized or transfused. The information of those newborns who were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) was complemented by consulting the medical records. The present study showed 2.7% of newborns with structural hemoglobinopathies – 2% with S hemoglobin (HbAS) and 0.7% with D hemoglobin (HbAD). Among the newborns with abnormal hemoglobins, the predominance of Afro-descendants was observed. There was no difference in average birth weight of the IMDL newborns with and without HbS or HbD. With

respect to gender, no statistical differences were observed in the hematological, biochemical, and clinical data between newborns with HbFA profile and heterozygotes (HbAS/HbAD). Hematological analysis of the neonates with HbAS and HbAD profile demonstrated clinical findings as expected, characterized by normal levels of hematocrit, hemoglobin, number of erythrocytes, and hematimetric indices. Black neonates had lower levels of hemoglobin, erythrocytes, and hematocrit as compared to white and Afro-descendant neonates. The results showed hemoglobin prevalence compatible with the estimates for the Northern region and suggest that the presence of HbAS and HbAD heterozygous hemoglobin has no influence on hematological, biochemical, or clinical parameters in newborns.

104 DIAGNÓSTICO DA TALASSEMIA ALFA (3.7KB E 4.2KB) EM DOADORES DE SANGUE DA FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS (HEMOAM)

Anselmo FC[a,b], Ferreira NS[a,b], Ferreira ACD[b], Gonalves MS[c], Leal RS[c], Albuquerque SRL[a], Fraiji NA[a], Neto JPM[a,b]

[a] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas (Hemoam), Manuas, AM, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[c] *Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*

Introdução: Considerada como a doença monogênica mais frequente no mundo, a alfa talassemia constitui um grupo heterogêneo de alterações hereditárias causadas por deleções que afetam os genes reguladores alfa (α) e promovem o desequilíbrio no conteúdo quantitativo das globinas, culminam com a diminuição dos componentes normais das hemoglobinas, devido à perda de um ou mais genes. **Objetivo**: Caracterizar molecularmente as deleções $-\alpha^{3.7}$ e $-\alpha^{4.2}$ em 260 doadores de sangue atendidos na Fundação Hemoam – Manaus. **Material e métodos**: As coletas compreenderam cerca de 4 mL de sangue venoso em tubo que continha anticoagulante EDTA para as análises hematológicas em aparelho automatizado ABX Pentra 80 e moleculares pela técnica GAP PCR. As amostras foram divididas em 260 indivíduos saudáveis, 205 (79%) do sexo masculino e 55 (21%) do feminino. **Resultados**: A frequência total foi de 11,15 (29) para a deleção de 3,7 kb (25 heterozigotos e quatro homozigotos) e 0,4% para a 4,2 kb. A frequência de 10,15% imaginávamos encontrar, mesmo que os doadores fossem clínica e hematologicamente saudáveis. Já o encontro de um portador da deleção de 4,2 kb nos foi de grande surpresa, considerando que essa deleção foi descrita em poucos trabalhos publicados sobre a população brasileira. Além disso, mesmo saudáveis, os valores para concentração de hemácias (p = 0,035), hemoglobina (p = 0,026) e hematócrito (p = 0,012) demonstraram significância estatística entre os genótipos da alfa talassemia, enquanto os perfis lipídico, hepático e renal não apresentaram valores significativos entre esses mesmos genótipos. **Discussão**: O presente estudo foi o primeiro a investigar alfa talassemia em doadores de Manaus, demonstrou um resultado importante na população. Embora indivíduos possam apresentar-se clinicamente normais e não necessitem de tratamento, o reconhecimento dessa condição reitera a importância do conhecimento dessa doença por parte dos profissionais de saúde, além dos próprios doadores. **Conclusão**: Apesar de esses dados ainda serem preliminares, observamos a importância da identificação da talassemia, bem como correlacionar suas características hematológicas nos doadores de Manaus. Acreditamos e reiteramos a necessidade de programas voltados para doenças hematológicas genéticas, bem como o aprimoramento da abordagem clínica com vistas ao melhor manejo desses indivíduos que se refletia no adequado tratamento.

105 PRIAPISMO, FUNÇÃO ERÉTIL E SATISFAÇÃO COM A VIDA SEXUAL EM HOMENS COM DOENÇA FALCIFORME EM CIDADE DO INTERIOR DA BAHIA

Alvaia MA, Maia HAAS, Ribeiro APMR, Silva CS, Netto LPS, Nelli AM, Guimarães COS, Carvalho ESS, Júnior JB

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

Objetivo: Avaliar aspectos epidemiológicos do priapismo e seu impacto na função e satisfação sexual em homens com doença falciforme (DF) em Feira de Santana (BA). **Material e métodos**: Estudo transversal observacional em que foram avaliados pacientes masculinos maiores de 18 anos com DF acompanhados em centro de referência municipal, entre outubro de 2016 e outubro de 2017. Os sujeitos responderam questionário estruturado acerca da presença e duração dos episódios de priapismo. Foram classificados como priapismo menor (PM) aqueles com duração menor do que quatro horas e priapismo grave (PG) aqueles com duração maior ou igual a quatro horas. A função erétil foi avaliada a partir de dois instrumentos: *Erection Function Score* (EFS) e *Erection Hardness Score* (EHS). No EFS as opções de resposta variavam entre um (completamente ereto) e cinco (sem ereção). Já no EHS o paciente apontava no dispositivo qual o grau da sua ereção, que variava de um a quatro, esse último foi de maior consistência erétil (dureza). A satisfação com a vida sexual (SVS) também foi avaliada através de pictograma de questão única, cujas opções de resposta variavam entre muito satisfeito e muito insatisfeito. **Resultados**: Foram avaliados 23 homens de faixa entre 18 a 69 anos, dos quais 13 (56,52%) apresentaram algum episódio de priapismo durante a vida. A idade do primeiro episódio variou entre quatro e 40 anos e a idade média geral foi de 22,3 anos. Dessa amostra, oito indivíduos tiveram PG, tal apresentação foi precedida por PM em cinco casos. A média de idade do primeiro episódio grave foi de 25,7 anos, o mais precoce aos quatro anos. Os entrevistados que tiveram PG apresentaram ereção significativamente pior: EHS = 2 [1-3] em indivíduos com PG e EHS = 4 [3-4] em indivíduos sem PG (p = 0,015). Resultado semelhante foi obtido com EFS, em que pacientes com PG também apresentaram função erétil pior: respectivamente EFS = 3 [1-4] com PG e EFS = 1[1-2] em indivíduos sem PG (p = 0,005). Houve correlação quase perfeita entre ambos os escores, r = 0,987 (p < 0,0001). No tocante à SVS, pacientes com episódios graves estão menos satisfeitos: respectivamente SVS = 3[3-5] e SVS = 2 [1-2] (p = 0,0205). **Discussão**: Priapismo é ocorrência comum, imprevisível na população de falcêmicos em nosso meio. PGs muitas vezes deixam sequela devastadora de necrose do tecido erétil e posterior fibrose pela proliferação de fibroblastos. A disfunção erétil (DE) é frequente e decorre de danos irreversíveis no tecido erétil, com taxas documentadas de até 90% após episódios com duração superior a 24 horas. No entanto, alguns relatos de DE também podem ser relacionados aos episódios de priapismo não grave. O priapismo, juntamente com a DE, impacta negativamente na qualidade de vida. A satisfação sexual é uma questão complexa e pouco estudada nessa população. O presente estudo mostrou que, além de pior ereção, priapismo grave está associado também a menor SVS na idade adulta. **Conclusão**: Priapismo é complicação ainda prevalente nos falcêmicos. Os episódios de PG, na maioria das vezes, são precedidos por episódios menores e estão associados diretamente a dano no tecido cavernoso, além de prejuízo importante na qualidade da ereção e disfunção sexual. Sujeitos com episódios mais graves estão associados a menor satisfação com a vida sexual na idade adulta.

106 TRIAGEM NEONATAL PARA HEMOGLOBINOPATIAS NO ESTADO DE ALAGOAS

Santos BCO[a], Caldas LNCF[a], Almeida AC[a], Vilela RQB[a], Riscado JLS[a], Santos S[b], Cunha MFS[c]

[a] *Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil*
[b] *Associação de Portadores de Hemoglobinopatias do Estado de Alagoas, Maceió, AL, Brasil*
[c] *Laboratório Especializado em Triagem Neonatal, Maceió, AL, Brasil*

Introdução: Esta pesquisa é parte de um projeto maior cujo título é "Cuidado à vida: itinerários terapêuticos de indivíduos com doença falciforme". **Objetivo**: Conhecer a frequência de DF por ano para cada 10.000 crianças nascidas vivas no estado de Alagoas, bem como observar se a quantidade de crianças com DF diagnosticadas pelo Programa de Triagem Neonatal (PNTN) se assemelha ao número de crianças cadastradas nos centros de referência do estado. **Metodologia**: Pesquisa retrospectiva, descritiva-exploratória, com abordagem quantitativa. Os dados do período de 2015 a 2017 foram obtidos em duas fontes: 1) Sistema Hemoglobinopatias Web – Doença

Falciforme, por meio da base de dados http://hemoglobinopatiasweb.datasus.gov.br: 2) Laboratório de Triagem Neonatal, responsável pelo PNTN do estado. Foi feita análise estatística descritiva simples. **Resultados**: A quantidade de crianças nascidas em Alagoas e submetidas à triagem neonatal para hemoglobinopatias foi de 43.828 (cobertura de 86,3%) em 2015, 42.128 (cobertura de 96,6%) em 2016 e 44.890 (cobertura de 90%) em 2017. Entre as crianças diagnosticadas com doença falciforme (DF), nove tinham genótipo SS e um SC em 2015. Em 2016, 15 crianças tinham genótipo SS e nenhuma criança foi diagnosticada com genótipo SC. Na triagem de 2017 foram encontradas 14 crianças com genótipo SS e três com SC. Os dados inseridos no relatório PNTN mostram que a frequência da DF, por ano para cada 10.000 crianças nascidas vivas (NV), foi de 2,28 (2,05 com genótipo SS e 0,23 com genótipo SC) em 2015; 3,56 em 2016 (todos com genótipo SS) e 3,71 em 2017 (3,11 com genótipo SS e 0,6 com genótipo SC). Os dados do Sistema Hemoglobinopatias Web – DF foram semelhantes ao PNTN em 2015 e 2016. Em 2017, entretanto, foram registrados no sistema 10 pacientes com genótipo e um com genótipo SC. Essa diferença não foi estatisticamente significante, de acordo com o teste *t* pareado. **Discussão**: A cobertura do PNTN em Alagoas, nos anos pesquisados foi maior do que 85%, compatível com a média de cobertura nacional. A frequência estimada de portadores para hemoglobina SS nessa população foi de 2.96/10.000 NV e 0.30/10.000 NV para hemoglobina SC. Esses resultados apontam que nossa amostra apresentou maiores semelhanças com os estudos feitos na população de São Paulo do que aqueles desenvolvidos em Pernambuco. **Conclusão**: Os dados apontam para uma razoável frequência da DF no estado. Esse resultado requer a garantia de crescente regularidade nos procedimentos já estabelecidos na legislação, com vistas à triagem de todos os recém-nascidos, bem como a busca ativa de pessoas com DF para receber tratamento médico e orientação adequada.

107 ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS LABORATORIAIS EM INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME EM USO DE HIDROXIUREIA E PORTADORES DO POLIMORFISMO CYP3A4*1B

Neres JSS[a], Yahouédéhou SCMA[a,b], Guarda CC[a], Carvalho SP[a,b], Figueiredo CVB[a], Santiago RP[a], Fiuza LM[a], Nascimento VML[c], Adorno EV[b], Goncalves MS[a,b]

[a] *Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional (LIGHT), Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil*
[b] *Laboratório de Pesquisa em Anemia (LPA), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado da Bahia (Hemoba), Salvador, BA, Brasil*

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença genética caracterizada pela homozigose do alelo beta S (β^S). Entre os tratamentos disponíveis, a hidroxiureia (HU) é o único aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, que leva à melhoria do quadro clínico dos pacientes. Entretanto, há variabilidade na resposta ao tratamento entre os pacientes e isso pode ser devido a vários fatores, tais como polimorfismos em genes de enzimas metabolizadoras de drogas. Tem sido relatado que a HU pode ser metabolizada no fígado pelas enzimas do citocromo P450. **Objetivo**: Investigar o efeito do polimorfismo CYP3A4*1B nos parâmetros laboratoriais em pacientes com AF em uso de HU. **Metodologia**: Foram incluídos 99 indivíduos com AF, atendidos no Hemoba, 48 estavam em uso de HU e 51 sem uso de HU. As determinações laboratoriais foram feitas por métodos automatizados. O polimorfismo CYP3A4*1B foi investigado por PCR-RFLP. As análises estatísticas foram feitas com os programas Epi-Info e GraphPad Prism. **Resultados**: A análise da distribuição genotípica mostrou que 22/48 (45,83%), 18/48 (37,50%) e 8/48 (16,67%) dos indivíduos com AF em uso de HU tinham, respectivamente, os genótipos AA, AG e GG. Nos indivíduos com AF e sem uso de HU, 13/51 (25,49%), 18/51 (35,29%) e 20/51 (39,22%) tinham os genótipos AA, AG e GG, respectivamente. Com o uso do modelo dominante, a HU esteve associada à redução de HbS, CHCM, leucócitos, eosinófilos e monócitos e ao aumento de VCM nos indivíduos com os genótipos AA e AG, bem como naqueles com o genótipo GG ($p < 0,05$). O alelo variante G esteve associado ao aumento da HbF, hemoglobina, hematócrito e HCM, além da redução de AST, bilirrubina total e indireta, lactato desidrogenase e linfócitos ($p < 0,05$). O alelo normal A esteve associado à redução da contagem de plaquetas nos indivíduos em uso de HU em comparação com aqueles sem uso de HU. **Discussão**: Os achados confirmam os dados da literatura que demonstraram o potencial leucorredutor da HU independentemente do polimorfismo CYP3A4*1B investigado no presente estudo. Além disso, o alelo variante G parece estar associado à melhoria da anemia, bem como do estado inflamatório dos indivíduos em uso de HU. O alelo selvagem A, por sua vez, parece estar associado à plaquetopenia nos indivíduos em uso de HU. **Conclusão**: O polimorfismo CYP3A4*1B parece estar associado a uma melhoria do quadro anêmico e inflamatório dos indivíduos com AF em uso de HU.

108 PANCITOPENIA TRANSITÓRIA INDUZIDA POR PAVOVÍVUS B19 E CHIKUNGUNYA EM PACIENTE PORTADOR DE ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA

Gallucci MC, Higashi M, Nascimento MCAD, Barbosa LGR, Garcia MM, Amaru MKG, Silva JGSCE, Arca GL, Santos JS, Mattos ER

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de coinfecção por Parvovírus B19 e Chikungunya em um paciente com esferocitose hereditária. **Material e métodos:** Coleta de dados do prontuário hospitalar do paciente. **Resultados:** Paciente masculino de 23 anos, com diagnóstico de esferocitose hereditária (Hb prévia 14 g/dL), em março de 2018 evoluiu com febre, cefaleia, mialgia e artralgia seguidas de icterícia. Exames laboratoriais com pancitopenia (Hb: 6,7 g/dL Ht: 20%, Leuco: 2.470 x 10^3/mm³, N: 1.482, Li: 420, Plaq: 62.000mmc) e provas de hemólise positivas (haptoglobina consumida, LDH elevado, bilirrubina indireta elevada, Coombs direto negativo, reticulócitos baixos). USG de abdômen com esplenomegalia. Sorologia para Parvovírus B19 (IgG: 23,63 e IgM: 3,17) e Chikungunya (IgG: 4,0 e IgM: 1,43) positivas. Aspirado de medula óssea hipocelular com presença de inclusões nucleares. Durante o internamento, o paciente evoluiu com pioria da função renal, persistência da febre, além de alteração em exames de imagem (tomografia de tórax com derrame pleural bilateral e tomografia de seios da face com velamento maxilar bilateral). Necessitou do uso de antibióticos de amplo espectro, além de suporte transfusional, evoluiu com melhoria clínica e laboratorial. **Discussão:** O Parvovírus humano B19 é um DNA vírus da família *Parvoviridae*. Sua transmissão ocorre através de gotículas respiratórias, contato com secreções ou sangue. Pacientes com doenças hematológicas são suscetíveis a desenvolver crises aplásticas ou até mesmo aplasia pura de série vermelha, já que o vírus tem tropismo por células progenitoras eritroides da medula óssea. O diagnóstico da aplasia de série vermelha é feito pela presença de reticulocitopenia e menos de 5% de eritroblastos maduros ao aspirado medular, a presença de precursores eritroides gigantes e inclusões nucleares é altamente sugestiva de infecção pelo Parvovírus. A confirmação pode ser feita por estudo imuno-histoquímico, detecção do DNA viral por PCR no aspirado medular ou no soro e por sorologia. A Chikungunya é uma arbovirose causada pelo vírus *Chikungunya*, da família *Togaviridae* e do gênero *Alphavirus*. A transmissão se dá em sua grande maioria através da picada de fêmeas dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus* infectadas pelo vírus. Apresenta-se clinicamente de maneira muito semelhante à parvovirose, através de febre, dores articulares e musculares, cefaleia, náusea, fadiga e exantema. As alterações laboratoriais são inespecíficas, a mais frequente é a leucopenia com linfopenia menor do que 1.000 céls/mm³. O diagnóstico laboratorial pode ser feito através do isolamento viral, da pesquisa do RNA viral ou através da pesquisa de anticorpos específicos através da sorologia. Não encontrado na literatura relato de reação cruzada em testes sorológicos dessas patologias. **Conclusão:** A infecção por Chikungunya cresceu nos últimos anos e o seu rápido diagnóstico é de extrema importância, dado o elevado número de óbitos registrados, principalmente em pacientes com comorbidades prévias ou em extremos de idade. Já o diagnóstico da parvovirose em pacientes hematológicos é fundamental devido ao risco de anemia aplástica ou aplasia pura de células vermelhas. A coinfecção dessas duas doenças em um paciente hematológico pode ser de extrema gravidade caso não seja feito o rápido diagnóstico, com instituição imediata de suporte clínico por serem pacientes extremamente delicados.

109 VARIABILIDADE DA RESPOSTA CLÍNICA E METABOLISMO DA HIDROXIUREIA (HU): CORRELAÇÃO COM OS HAPLÓTIPOS DO GENE HBB*S, HEMOGLOBINA FETAL E GENE CYP2J2 EM PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME (DF) NO ESTADO DO PARÁ

Trindade SMS[a], Monteiro CQ[a], Sena ALS[a], Paz RBM[a], Mattos PJSM[a,b], Freitas RI[a], Silva ANMLE[b], Santos NPCD[b], Costa GLC[b]

[a] *Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (Hemopa), Belém, PA, Brasil*
[b] *Laboratório de Genética Humana e Médica, Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*

Objetivo: Investigar possíveis associações da resposta a HU com polimorfismo do gene CYP2J2, níveis de HbF e haplótipos do gene da hemoglobina S em pacientes com DF do estado do Pará. Determinar as frequências genotípicas e alélicas do polimorfismo (rs890293) no gene CYP2J2 e a relação desse polimorfismo com os níveis de HbF com relação à resposta ao tratamento da HU, por meio da divisão dos pacientes entre bons respondedores (BR) e maus respondedores (MR); investigar a associação dos haplótipos do gene da hemoglobina S ao tratamento da HU, por meio da divisão dos pacientes entre BR e MR. **Material e métodos**: Estudo feito na Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Estado do Pará (Hemopa). Pesquisa com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará, CAAE 79638117.4.0000.0018/nº 2.372.985. Participação no estudo mediante assinatura do TCLE; Fase pré-analítica da composição da amostra: avaliação de 108 pacientes em tratamento com HU. Critérios de inclusão: tratamento com HU 30 meses; com resultado de haplótipo; idade três anos; assinatura do TCLE. Critérios de exclusão: uso da HU < 30 meses; dados incompletos no prontuário. Análise em prontuários: do início do tratamento aos seis, 18 a 24 meses, de 24 a 30 meses: número de transfusões e tipo de hemocomponentes transfundidos; número de Crises vaso-oclusivas. Selecionados 50 pacientes dentro dos critérios estabelecidos. Coletas de dados: extração de DNA: método clássico fenol-clorofórmio com adaptações; investigação do SNP rs 890293 no gene CYP2J2: técnica do PCR em tempo real – metodologia TaqMan. **Resultados**: Ao longo do tratamento com administração da HU houve uma diminuição da quantidade de transfusões feitas pelos pacientes durante os 24 meses. Aumento da média dos níveis de HbF do início do tratamento e após a administração de HU, em um período de dois anos. O metabolismo da HU em relação à hepatoxidade, mielotoxicidade e resposta à terapia com HU (BR e MR) e os genótipos polimorfismo do gene CYP2J2 (rs890293) não foram estatisticamente significativos entre os pacientes com doença falciforme do estado do Pará ($p = 0,2324$, $p = 0,7248$ e $p = 0,6514$). O genótipo AA representa o homozigoto mutante, de metabolização lenta, CA heterozigoto, de metabolização intermediária e CC, o homozigoto selvagem, de metabolização rápida; observou-se maior relação entre o homozigoto selvagem, de metabolização rápida, e o genótipo SS. Contudo, o referido genótipo foi altamente mais frequente, representou 76% da amostra. **Discussão**: Deve-se considerar a HbF como um marcador de tratamento em longo prazo para as pessoas com DF no uso da hidroxiureia, nas quais o BR chega a atingir níveis de HbF de 20%. A partir desse resultado se estipula a dose máxima tolerada (DMT); 82% da amostra não apresentam hepatoxicidade; 66% não apresentam mielotoxicidade. **Conclusão**: Não há associações entre as combinações haplotípicas do gene da HbS e presença de hepatoxicidade e mielotoxicidade e resposta ao uso de HU entre os pacientes com doença falciforme. Novos protocolos devem ser avaliados com a farmacogenômica, que permitam melhor resposta terapêutica e menores eventos indesejáveis, com maior adesão ao tratamento pelos portadores de doença falciforme. A medicina de precisão é um futuro que permitirá o uso da dose adequada e risco menor de eventos indesejados.

110 PERFIL DE CITOCINAS TH1, TH2 E TH17 EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS

Garcia NP[a,b], Junior ALS[a], Santos APCD[a], Soares GAS[a], Costa TCC[c], Costa AG[a,b,c], Filho OAM[d], Paula EV[e], Marie AMA[a,b,c]

[a] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas (Hemoam), Manuas, AM, Brasil*
[b] *Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[c] *Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Boca do Acre, AM, Brasil*
[d] *Instituto René Rachou (FIOCRUZ-Minas), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[e] *Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Introdução: As citocinas podem participar de vários mecanismos que contribuem para vaso-oclusão na anemia falciforme, inclusive ativação endotelial, ativação e agregação de leucócitos e plaquetas e desregulação da apoptose endotelial. A depender das citocinas presentes no microambiente, há a modulação para um perfil de resposta de linfócitos T helper (Th) e essas subpopulações poderão contribuir para disfunção endotelial nos pacientes falcêmicos, mesmo em estado estacionário. **Objetivo**: Caracterizar o perfil de citocinas Th1, Th2 e Th17 na fisiopatologia da anemia falciforme. **Material e métodos**: Foi usado soro coletado em tubo com gel separador de 30 pacientes diagnosticados com anemia falciforme (HbSS) e em estado estacionário e de 53 amostras de doadores saudáveis para o grupo controle. Fez-se a dosagem das citocinas IFN-γ, IL-12, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17 e IL-6 pelo Kit Bio-Plex Pro Human Cytokine Standard 27-Plex por meio da técnica de Luminex e foram analisadas por meio do *software* Bioplex Manager. Os resultados estão expressos em pg/mL. A análise estatística dos dados foi feita por meio do *software* GraphPad Prism v. 5.0, com o uso do teste de Mann-Whitney *two-tailed* com intervalo de confiança de 95% e os dados considerados com significância estatística foram os que apresentaram p valor < 0,05. **Resultados**: As citocinas IFN-γ, IL-12 (perfil Th1), IL-17 e IL-6 (perfil Th17) apresentaram-se significativamente aumentadas ($p = 0,0032$; $p = 0,0003$; $p < 0,0001$; $p = 0,0095$, respectivamente) nos pacientes com anemia falciforme (AF) em relação ao grupo de doadores saudáveis (DS). No entanto, quanto ao perfil Th2 houve um aumento significativo apenas de IL-4 ($p = 0,0307$) nos pacientes com AF e não houve diferença para IL-5 ($p = 0,2787$) entre os grupos estudados e a IL-13 ($p = 0,0204$) apresentou-se significativamente baixa no grupo AF em relação ao grupo DS. **Discussão**: Na doença falciforme, a inflamação frequentemente precede ou está associada com crises dolorosas e o nível de citocinas aumenta durante esse processo. Em resposta a infecções, ativação endotelial e outros agentes lesionantes, ocorre a liberação de mais citocinas, as quais desempenham um papel vital na fisiopatologia da oclusão microvascular da doença falciforme. **Conclusão**: A presença de citocinas Th1 e Th17 nos pacientes AF parece contribuir para o processo inflamatório no local da vaso-oclusão, com recrutamento de neutrófilos e dano tecidual, mesmo que esses pacientes apresentem-se estacionários. No entanto, são necessários estudos posteriores com avaliação de outros marcadores e outros parâmetros imunológicos e clínicos para a conclusão desses dados.
Apoio: Fapeam, CNPq, Capes, Ufam, Hemoam.

111 BIOMARCADORES SALIVARES NA DOENÇA FALCIFORME. RESULTADOS PRELIMINARES DE UM ESTUDO

Alvim MGV[a], Silva CTC[a], Paredes AJNL[a], Lima JEN[a], Santos MPAD[a,b]

[a] *Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Ministério da Saúde, Brasil*

Introdução: A doença falciforme (DF) se caracteriza por um conjunto de hemoglobinopatias genéticas, entre as quais as mais frequentes são anemia falciforme, a S beta talassemia e as duplas heterozigoses, com grande variabilidade clínica de sintomatologia e complicações. Apresentam elevados índices de morbidade e letalidade. Na DF, há um estado inflamatório crônico devido às crises vasoclusivas, que levam a danos teciduais nos órgãos e nos sistemas. Nos quadros inflamatórios, macrófagos e neutrófilos ativados sintetizam a enzima óxido nítrico sintase induzida (NOSi), proteína responsável pela síntese de óxido nítrico (NO), que está diretamente associado com a destruição tecidual em doenças inflamatórias. Além disso, citocinas pró-inflamatórias, entre elas IL-6 e TNF-α, estão em níveis aumentados. A saliva tem sido objeto de estudo como meio de diagnóstico de doenças orais e sistêmicas, pela possibilidade diagnóstica menos invasiva. Dentre as vantagens do seu uso, destacam-se a facilidade de sua coleta e manuseio. **Objetivo**: Analisar por meio da saliva os níveis de nitrito, de TNF-α e de IL-6 dos usuários com DF do ambulatório odontológico na unidade hospitalar de uma instituição de ensino superior no Rio de Janeiro. **Material e métodos**: Estudo observacional, transversal, do tipo caso-controle.

Após assinatura do TCLE, 30 pessoas, 20 com DF, duas com traço falciforme e oito saudáveis, sem alteração genética ou comorbidades, entre 10 e 48 anos e de ambos os gêneros, foram incluídas no estudo. Após anamnese e exame clínico, amostras de saliva foram coletadas à temperatura ambiente de 23°, antes de iniciar o tratamento odontológico, por um grupo de pesquisadores previamente calibrados. Após acomodação do paciente na cadeira odontológica, um rolete de algodão liofilizado, de uso odontológico, foi posicionado com uma pinça clínica na saída dos ductos das glândulas parótidas e mantidos por 20 minutos. Na sequência, as amostras foram imersas em tubo de plástico identificados e transportados ao laboratório, para a centrifugação e armazenamento à temperatura de -20C°. Os níveis TNF-α e IL-6 nas amostras de saliva foram analisados com ensaios imunoenzimáticos comercias. Para a análise de produção de óxido nítrico (NO) foi usado o método de Griess. **Resultados**: Os preliminares mostraram níveis reduzidos de NO na saliva dos pacientes com DF em 53% (CTR = 24,2 uM e DF = 12,8 uM). Além disso, não houve detecção em qualquer das amostras analisadas (indivíduos controles e com DF) para a IL-6. Detectaram-se apenas em uma das amostras de paciente com DF 67,6 pg/mL de TNF-α, em CTR não foi encontrado TNF-α. **Discussão**: Poucos estudos na literatura consultada correlacionaram o estado inflamatório da DF com biomarcadores salivares, diferentemente do que foi demonstrado neste estudo, ao evidenciar que na saliva foram identificados biomarcadores. **Conclusão**: Sugere-se esse veículo como um meio de diagnóstico confiável.

112 MECANISMOS DA ATIVIDADE HEMOLÍTICA DO VENENO DE SERPENTES

Cavalcante JDS[a], Filho EJF[a], Lima AC[a], Silvino MRS[b], Silva KSM[c], Silva MS[a], Lima NTR[d], Farias EVL[e], Cavalcante JDS[a], Almeida CAS[f]

[a] *Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdades Integradas de Patos (FIP), Patos, PB, Brasil*
[c] *Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ), Anápolis, GO, Brasil*
[d] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[e] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Cabedelo, PB, Brasil*
[f] *Universidade Federal do ABC (UFABC), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Apresentar uma visão geral dos mecanismos da atividade hemolítica de venenos de serpentes, bem como alguns danos referentes à liberação de hemoglobina. **Métodos**: Estudo de revisão bibliográfica. A identificação dos artigos foi feita através da busca bibliográfica nos bancos de dados informatizados Scielo, Lilacs e PubMed, em maio e junho de 2018. Os descritores usados na identificação dos artigos em português foram: venenos de serpentes; hemostasia; fosfolipases A2 e hemolise com filtro de língua (língua inglesa). **Resultados e discussão**: Os venenos de serpentes consistem em uma mistura complexa de proteínas, peptídeos e aminoácidos. Entre as proteínas encontramos as fosfolipases A_2, que apresentam atividade catalítica sobre uma grande variedade de células, especialmente nos eritrócitos, e causam hemólise. Ao ter acesso ao sistema circulatório, as PLA_2s causam hemólise através da hidrólise da ligação 2-acil éster de glicerofosfolipídeos de membranas eritrocitárias, originam produtos metabólicos, como o ácido araquidônico, e resultam ainda na liberação de hemoglobina (Hb) livre. A Hb livre de células sofre oxidação espontânea e também reage com o óxido nítrico (NO), um vasodilatador produzido por células de vasos endoteliais para gerar meta-hemoglobina (MtHb). MtHb é altamente pró-oxidante na natureza, ele pode prontamente liberar heme férrico, que pode atravessar facilmente a membrana celular e aumentar a atividade oxidante de células próximas. Ao longo das linhas de Hb, a mioglobina sofre oxidação e liberta ferro livre, que pode catalisar a formação de radicais livres. Assim, a ação da PLA_2 promove um gatilho de estresse oxidativo sistêmico e inflamação. Adicionalmente, já é documentado um segundo mecanismo de quebra da membrana de eritrócitos, a hemólise do tipo microangiopática (decorrente da formação de trombina intravascular), através de um rompimento eritrocitário mecânico ao se chocarem contra as fibras de fibrina. Esse segundo mecanismo hemolítico é corroborado pelo aumento de níveis plasmáticos da hemoglobina e pela presença de micrócitos e esquizócitos em amostras de sangue, indicam que a formação de trombina e a formação e deposição de fibrina no leito vascular estão claramente envolvidas na hemólise microangiopática resultante de acidentes ofídicos. A hemólise microangiopática é um fenômeno que acontece logo após o veneno ter acesso à corrente sanguínea, leva à formação dos primeiros filamentos de fibrina estável. **Conclusão**: Ao considerar as alterações sistêmicas em envenenamentos, verifica-se que a hemólise pode ser causada diretamente com a interação de fosfolipases A_2 e a membrana eritrocitária ou, ainda, de forma indireta, devido à presença de toxinas que atuam sobre proteínas-chave da cascata de coagulação, promovem a ativação de alguns desses fatores, levam consequentemente à formação de fibrina e resultam em hemólise microangiopática.

113 HEME INDUCES PLATELET ADHESION VIA ACTIVATION OF THE IIB 3 INTEGRIN

Teles LIM, Torres LS, Leonardo FC, Costa FF[1], Conran N

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

Background: The destruction of red blood cells in the circulation, which results in the release of hemoglobin and heme, can occur in numerous diseases including acquired hemolytic anemias and infections such as those caused by malaria or Clostridium perfringens. Heme, when not sufficiently scavenged, exerts multiple harmful effects including an increased risk of hypercoagulation and thrombosis in hemolytic disorders. **Aim:** This study evaluated the effect of heme on the adhesive properties of human platelets. **Methods:** Washed platelets (plt) were resuspended in Krebs solution (1.2×10^8 plt/mL) and their adhesion to fibrinogen (FB, 50 g/mL)-coated 96-well plates was evaluated by static adhesion assays (30 min, 37°C, 5% CO_2) in the presence/absence of heme. Adhesion to FB was quantified by the measurement of platelet acid phosphatase and the percentage of platelet adhesion was calculated from a standard curve formed from the original platelets' suspension. **Results:** Heme significantly increased the adhesion of platelets to FB when compared to non-treated platelets (35.9 ± 2.5% against 8.0 ± 1.5%, n = 7, $p < 0.001$). Interestingly, heme-induced adhesion was higher than the adhesion induced by other stimuli already described in the literature, such as thrombin (10 U/mL) for platelets (17.9 ± 4.4% against 8.0 ± 1.5%, n = 7, $p < 0.05$). In addition, the incubation with heme and thrombin simultaneously did not potentiate the adhesive properties of platelets when compared to heme-stimulated platelet adhesion to FB (38.2 ± 5.3%, n = 7, $p < 0.001$). Flow cytometric analysis was utilized to compare the expression of CD62P (P-selectin) on platelet surface from healthy control individuals treated and non-treated with heme. In addition, IIb 3-integrin activation was compared using the PAC-1 antibody that binds to IIb 3, an epitope on activated platelets. P-selectin expression was not altered on the surface of heme-stimulated platelets when compared to non-treated platelets (73.2 ± 6.5% against 82.5 ± 8.5% MIF, n = 6, p = 0.4), unlike thrombin, which increases this expression (141 ± 27.8% against 82.5 ± 8.5% MIF, n = 6, p = 0.07), while IIb 3-integrin activation was significantly increased in the presence of heme (heme: 106.8 ± 11.2%; basal: 51.9 ± 3.0% MIF, n = 6, $p < 0.01$). **Conclusion:** We herein demonstrate that heme is a potent activator of platelet adhesion. The adhesion of platelets is mediated by an increased presentation of activated IIb 3. As such, our data suggest that heme may participate in hemolytic inflammation by stimulating platelet adhesion to the vascular wall, providing further evidence that this molecule represents an import therapeutic target in hemolytic diseases.

114 SÍNDROME DE ZIEVE: RELATO DE CASO

Santos ABVD, Peixoto RM, Neto LAF, Facundo AN, Barbosa DIS, Lopes SM, Oliveira IP, Macieira NFA, Kunihira BH, Abbes H

Hospital Municipal Doutor Carmino Caricchio, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de síndrome de Zieve, condição pouco diagnosticada nos pronto atendimentos, com adequado reconhecimento e terapêutica instituída. **Relato de caso**: PDFS, 41 anos, masculino, negro, natural de Juazeiro do Norte (CE) e procedente de São Paulo (SP), solteiro, autônomo. Tinha antecedente de etilismo crônico, cerca de 30 g de álcool/dia, havia mais de 20 anos. Foi admitido no pronto atendimento devido a quadro de astenia importante, associado a náuseas e vômitos, dor abdominal e icterícia. Negou febre, calafrios, hematêmese, enterorragia ou melena. Negava comorbidades prévias e medicações de uso contínuo. Negava uso de outras substâncias tóxicas. Exames laboratoriais iniciais mostraram hemoglobina 6,0 g/dL, hematócrito 14%, VCM 120 fl, RDW 16,8%, reticulócitos 9,8%, leucome-

tria 12.000, plaquetas 135.000, bilirrubina total 10 mg/dL, bilirrubina indireta 7,37 mg/dL, fosfatase alcalina 107 U/L, GGT 186 U/L, TGP 77 U/L, TGO 105 U/L, DHL 990 U/L, albumina 3,0 g/dL e nível de haptoglobina 5 mg/dL (VN: 16,0 a 200). Dosagem de triglicerídeos 440 mg/dL. Coombs direto negativo. Citometria de fluxo normal. TSH e T4 livre, ureia, creatinina, amilase e lipase normais. Dosagem de FAN não reagente. Dosagem de complementos séricos normais, alfa-fetoproteína, c-anca e p-anca, antimitocondria e anti-LKM1 também normais. A endoscopia digestiva alta não demonstrou varizes gastroesofágicas. Ultrassonografia abdominal sugestiva de hepatopatia crônica, ausência de colecistopatia ou cálculos na via biliar, sem dilatação das vias intra e extra-hepáticas, presença de pequena quantidade de líquido livre abdominal. Levantou-se a hipótese de síndrome de Zieve e o paciente recebeu tratamento de suporte com hidratação intravenosa, suplementação de tiamina e folato, transfusão de hemoconcentrados. Sua evolução foi favorável, recuperou-se rapidamente durante internação. A bilirrubina apresentou curva importante de queda e a hemoglobina permaneceu estável duas semanas após a transfusão inicial em 9,2 g/dL. Sem terapêutica específica associada. Logo, paciente foi liberado para uma unidade de desintoxicação em uma condição estável. **Discussão**: A síndrome de Zieve, também conhecida como anemia hemolítica alcoólica, consiste em um distúrbio metabólico agudo, resultante da ingestão abusiva de bebidas alcoólicas. O mecanismo de hemólise na síndrome de Zieve não é totalmente entendido, mas há alterações no metabolismo das hemácias, como instabilidade da piruvato quinase, o que promove hemácias suscetíveis às hemolisinas circulantes. Alterações na composição lipídica da membrana, indicadas pelo aumento do colesterol e dos ácidos graxos poli-insaturados, também contribuem. Trata-se de uma patologia pouco documentada na literatura. Por conseguinte, o reconhecimento oportuno pode evitar intervenções diagnósticas ou terapêuticas desnecessárias, haja vista a descrição de pacientes enviados à cirurgia para laparotomia exploradora ou colecistectomia devido à apresentação clínica que mimetizava colecistite aguda ou abdome agudo. **Conclusão**: A síndrome de Zieve pode ser recorrente e o tratamento definitivo é a cessação do álcool. O principal objetivo nesse contexto é a identificação da síndrome sempre que houver anemia com padrão de hemólise no contexto de ingestão de álcool, sem sinais óbvios de sangramento gastrointestinal ou outras causas evidentes para anemia hemolítica.

115 IL1A G+4845T POLYMORPHISM (RS17561) IS ASSOCIATED WITH THE INCIDENCE OF STROKE IN SCD PATIENTS

Maonetto JM[a], Lima JMDS[a], Sandoval ESR[a], Plaa JR[a], Lamarre Y[a], Junior WAS[a], Romana M[b], Elion J[c], Covas DT[a,d], Kashima AS[e]

[a] *Centro Regional de Hemoterapia de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, Brazil*
[b] *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Université des Antilles et de la Guyane: Pointe a Pitre, Guadeloupe, France*
[c] *Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Institut National de La Transfusion Sanguine, France*
[d] *Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[e] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

Sickle cell disease (SCD) terms a set of multisystemic severe hereditary disorders, centrally caused by a point mutation in the beta-globin gene. In SCD, polymerization of altered hemoglobins leads to the disruption of erythrocytes' architecture, causing extensive hemolysis and vaso-occlusion that further drive many life-threatening complications. Inflammation plays a complex role in SCD, where circulating pro-inflammatory cytokines such as interleukins are implicated in the onset and maintenance of acute and chronic complications, modulating the clinical severity. Interleukin-1 (IL-1) is a major inflammatory mediator known for its pathological part in many inflammation-based diseases. This investigation targeted the hypothetical association of IL1A G+4845T polymorphism (rs17561) with the incidence of hemolysis and vaso-occlusion-derived complications in SCD. Association analysis was performed in a cohort of SCD patients genotyped for IL1A G+4845TSNP (rs17561) by real-time PCR. All statistical analyses were performed on the SPSS software (version 23; IBM; NY, USA). In this context, 155 patients were characterized at the Blood Center of Ribeirão Preto according to clinic-pathological data. The results show that the cohort's mean age was 27.3 years, ranging from 3 to 59 years, and female patients were 49.7%. Sickle cell anemia (SS) was 79.4%, sickle hemoglobin C (SC) was 15.5% and sickle/0 (S0) was 5.2%. In this study, the incidence of the following complications was assessed: leg ulcers 6.5%, pulmonary hypertension 7.7%, stroke 11%, other cerebrovascular diseases 22.6%, osteonecrosis 10.3%, vaso-occlusive crisis 31%, acute chest syndrome 22.6%, retinopathy 10.3%, cholelithiasis 14.9%, hepatomegaly 12.9%, sickle nephropathy 6.5%, priapism 5.2%. These complications are highly morbid, compromising the patient's quality of life; therefore, assessing their association with the aforementioned polymorphism might unravel a new tool to determine the heterogeneity of the etiology of the complications. Regarding the IL1A genotype, the frequency was 9.7% TT, 31.6% TG and 58.7% GG. Allelic frequencies were 25.5% T and 74.5% G. An association of presence of the T allele with sickle nephropathy ($p = 0.031$) was found. No significant association was found among the remaining complications. The complexity of its pathophysiology and the severity and variability of its clinical manifestations make SCD a challenge in medical sciences and research. Many studies have been able to show an association of other IL1A polymorphisms with sickle complications such as chronic pain and stroke, indicating that further studies with a bigger cohort are necessary to elucidate a putative role of IL1A G+4845T SNP in the outcome of SCA as well as in SC and sickle/thalassemic patients.
Financial Support: CTC/INCTC (465539/2014-9), FAPESP (2014/02245-3) FUNDHERP, Capes, CNPq, BNDES.

116 ANEMIA HEMOLÍTICA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE DOENÇA DE WILSON (DW)

Lira CNS, Silva EMG, Assis RA, Cruz DTS, Cortez GSD, Moura MCB, Freitas AEFDR[1], Cavalcante APF

Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil

Introdução: A DW é uma doença genética, autossômica e recessiva do metabolismo do cobre, com deficiente excreção biliar e consequente depósito do metal no fígado, córnea, rins e cérebro. O gene envolvido é o ATP7B, situado no cromossomo 13 (13q14.3). O produto do gen ATP7B está presente no aparelho de Golgi e é essencial para o transporte de cobre através das membranas das organelas intracelulares. A ausência ou a diminuição da ATP7B diminui a excreção hepática de cobre e causa o acúmulo do metal. Só os casos homozigotos desenvolvem a doença, com a prevalência em geral de 1:30.000 indivíduos. **Objetivo**: Alertar a doença de Wilson (DW) como diagnóstico diferencial na investigação de anemia hemolítica (AHAI) Coombs negativo. **Relato de caso**: Feminino, 32 anos, agricultora, sem comorbidades, internada para investigação de edema de membros inferiores, colúria e febre. Apresentava nos exames laboratoriais: Hb: 9,2, VCM: 116, plaquetas: 94.000, reticulocitose: 9,29%, INR: 2,29, TTPa: 1,87, fibrinogênio: 1,81, DHL: 423, Coombs direto negativo (em tubo e em gel), bilirrubina total: 2,63, bilirrubina direta: 2,35; ferritina: 1.168, vitamina B12: 1.317, folato: 8,95 e ferro: 98. Sorologia para hepatites (B e C), HIV e HTLV negativas; USG de abdome com fibrose periportal leve. Foram solicitadas também dosagem de fator VIII, que foi normal, e pesquisa das mutações de hemocromatose (H63D e C28Y) negativas. A paciente apresentou pioria clínica e laboratorial, com sinais de insuficiência hepática, com hipoalbuminemia, aumento de bilirrubinas, aumento de transaminases e distúrbios de coagulação, foi aventada a hipótese de doença de Wilson e confirmada com a dosagem de ceruloplasmina (10), dosagem de cobre urinário (358 mcg – valor de referência: 15-60 mcg/24h) e biópsia hepática que confirmou hepatite aguda com colapso e necrose de parênquima. **Discussão**: As manifestações clínicas ocorrem principalmente na 1ª e 2ªdécada de vida e devem-se ao acometimento hepático e do sistema nervoso central (SNC), assim como é patognomônica a presença dos anéis de Kayser-Fleischer da córnea, o que faz parte da tríade clássica da doença, as alterações hepáticas, neurológicas e oftalmológicas. Sabe-se que a hemólise na DW é devida a uma deficiência de ceruloplasmina, a proteína de transporte de cobre que resulta em cobre inorgânico excessiva na circulação sanguínea, leva ao acúmulo de cobre nas hemácias. O mecanismo exato da hemólise não é conhecido, acredita-se que o acúmulo de cobre pode danificar a membrana celular, acelerar a oxidação da

hemoglobina e inativar as enzimas da pentose fosfato e vias glicolíticas. A apresentação é de uma AHAI Coombs negativo e essa hemólise associada à DW se deve principalmente à insuficiência hepática. Hemólise em baixo grau pode estar presente quando a doença hepática não é clinicamente evidente e pode ser a manifestação inicial da doença em 1%-11% de casos. Glicocorticoides em altas doses podem ser usados para prevenir e melhorar a hemólise. O tratamento pode ser feito com quelantes de cobre, como a penicilamina e a trientina, com o uso na manutenção dos sais de zinco para diminuir a absorção intestinal do cobre. O transplante hepático, que pode corrigir o defeito metabólico da doença, é reservado para os casos graves, refratários, terminais ou fulminantes. O tratamento de escolha deve ser individualizado e vai depender do estágio do paciente. Os pacientes com DW também devem ser orientados a manter uma dieta com baixa quantidade de cobre.

117 PERFIL OSTEOARTICULAR DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME ACOMPANHADOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM HEMATOLOGIA DO TRIÂNGULO MINEIRO

Ferreira TFA, Oliveira JC, Silva APT, Pereira GA, Silva SS

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

Introdução: Manifestações osteoarticulares ocorrem nas diversas formas de doença falciforme (DF), manifestam-se com crises dolorosas, osteonecrose (ON), osteomielite (OM), artrites infecciosas e inflamatórias, dactilite, osteoartrose (OA), osteoporose (OP) e alterações morfológicas. **Objetivo**: Descrever perfil epidemiológico, clínico e osteoarticular de pacientes com DF. **Material e métodos**: Fez-se avaliação radiográfica e densitométrica em 55 indivíduos com DF SS e S, maiores de 14 anos fora do período de crise. Menores de 20 anos foram impossibilitados de fazer a DMO. **Resultados**: Dos 55 participantes, 74,5% apresentavam hemoglobinopatia SS, 67,3% eram mulheres, 78,2% eram negros ou pardos. A idade variou de 15 a 54 anos, com média de 30,5. Quanto às crises álgicas, 61,8% referiam até três ao ano, 16,4% de quatro a seis crises e 21,8%, sete ou mais. Quanto à intensidade, 65,5% relataram alta intensidade, 21,8% de moderada e 12,7% leve. Houve discreto predomínio de DMO reduzida (54,8%), sem diferença estatística epidemiológica ou clínica. Identificaram-se 140 lesões em 80% dos pacientes, a maioria em coluna, fêmur e ombros, as mais frequentes: ON e OA. **Discussão**: A maioria referiu baixa frequência de crises álgicas, com alta intensidade de dor. Estudo feito em Uberaba, Minas Gerais, em indivíduos com DF maiores de 18 anos fora de crise verificou 100% de dor no último ano e 81,5% na última semana, sem diferença estatística significante entre gêneros. DMO reduzida é achado comum em pessoas com DF. Crianças com DF têm baixa massa óssea em comparação com as saudáveis, mesmo após o ajuste para idade, altura, desenvolvimento puberal e massa corporal magra, sugere-se que os déficits não se atribuem apenas à baixa estatura, puberdade tardia ou composição corporal alterada, mas sim a alterações fisiopatológicas próprias da DF. Os principais mecanismos descritos para o aumento da fragilidade óssea são: comprometimento da ingesta alimentar, alto consumo metabólico, baixo peso, distúrbios endócrinos, como o hipogonadismo, as crises vaso-oclusivas e a hiperplasia de medula óssea. Meewes et al. (2013) não associaram DMO reduzida com número de crises, no entanto Sadat-Ali et al. (2011) relacionam a DMO reduzida com o número de internações. Sarrai et al. (2006) verificaram tendência à associação de DMO reduzida com número de crises álgicas. O osso é o segundo órgão mais afetado pela DF, após o baço. Trabalho nigeriano com 318 pacientes com DF em fase aguda. Cem pacientes (31,4%) apresentaram 131 alterações musculoesqueléticas em 118 locais anatômicos, 37,4% OM, 21,4% ON, 15,3% de artrite séptica, 7,6% dactilite e fraturas patológicas. Estudo que avaliou o acometimento osteoarticular em 57 participantes com DF com média de 15,7 anos em período de crise verificou dor osteoarticular em 46, artrite séptica em quatro, OM em 35, contratura de quadril em três e derrame articular inflamatório em quatro. *Screening* radiográfico constou ON em 74%. Em estudo indiano, 103 pacientes com DF de cinco a 45 anos, 64 homens tiveram como principais sítios de comprometimento osteoarticular coluna, seguida por fêmur, tíbia e úmero. **Conclusão**: Nenhuma característica epidemiológica ou clínica associa-se às alterações osteoarticulares nos indivíduos com DF, indica tratamento igual a todos, a fim de melhorar sua qualidade de vida.

118 ASSOCIAÇÃO ENTRE O PERFIL NUTRICIONAL E AS ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME ACOMPANHADOS EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM HEMATOLOGIA DO TRIÂNGULO MINEIRO

Ferrera TFA, Borges CO, Silva APT, Leal AS, Pereira GA, Silva SS

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

Introdução: Os indivíduos portadores de doença falciforme (DF) apresentam deficiência nutricional e diversas manifestações osteoarticulares. **Objetivo**: Verificar a associação entre as alterações nutricionais e osteoarticulares de indivíduos com DF. **Material e métodos**: Os participantes – 55 indivíduos maiores de 14 anos fora do período de crise – fizeram avaliação do sistema locomotor, antropométrica, exames radiográficos e densitometria mineral óssea (DMO). **Resultados:** Dos 55 participantes, 74,5% apresentavam hemoglobinopatia SS, 67,3% eram mulheres, 78,2% negros ou pardos. A idade variou de 15 a 54 anos, com média de 30,5. Quatro pessoas apresentavam baixo PGC (7,3%), 25 adequado PGC (45,6 %) e 26 alto PGC (47,3%). Houve discreto predomínio de DMO reduzida (54,8%). Foram identificadas 140 lesões radiográficas em 80% dos indivíduos, a maioria em coluna, fêmur e ombros, principalmente osteonecrose e osteoartrose. Predominou DMO normal nos indivíduos com baixo e alto PGC, (66,7% e 52,9%, respectivamente) e DMO reduzida naqueles com PGC adequado (63,6%), sem significância estatística (p = 0,4355). A maioria dos indivíduos com PGC baixo não apresentava lesões radiográficas (75,0%). A maioria daqueles com PGC adequado apresentava entre uma e quatro lesões (72,0%), bem como aqueles com PGC alto (61,5%), sem significância estatística (p = 0,0514). **Discussão**: Os achados não confirmaram a hipótese de que pacientes com PGC baixo apresentassem DMO reduzida, concordante com o estudo de Baldanzi et al. (2011)[1] e com Chapelon et al. (2009),[2] que não observaram relação significativa ente DMO e variáveis antropométricas em crianças. Outros estudos observaram relação entre DMO reduzida e índices antropométricos.[3,4,5] Os resultados sugerem que níveis mais elevados do PGC associam-se com maior quantidade de lesões por indivíduo. Atualmente sabe-se que o tecido adiposo é pró-inflamatório e está envolvido na fisiopatologia de uma série de condições de saúde, como ON e AO,[4] pode exercer um papel na gravidade dos pacientes com DF. **Conclusão**: O PGC não tem relação com a DMO, mas pode exercer influência no fenótipo e gravidade da DF.

Referências:

1. Baldanzi G, Traina F, Marques Neto JF, Santos AO, Ramos CD, Saad STO. Low bone mass density is associated with hemolysis in brazilian patients with sickle cell disease. Clinics. 2011;66:801-5.
2. Chapelon E, Garabedian M, Brousse V, Souberbielle JC, Bresson JL, De Montalembert M. Osteopenia and vitamin D deficiency in children with sickle cell disease. Eur J Haematol. 2009;83:572-8.
3. Meeuwes M, Carvalho TFS, Cipolotti R, Gurgel RQ, Ferrato TO, Peters M, Agyemang C. Bone mineral density, growth, pubertal development and other parameters in Brazilian children and young adults with sickle cell anaemia. Trop Med Int Health. 2013;18:1539-46.
4. Graça MJ, Nobre N, Marques Y. Obesidade e inflamação. Disponível em: <https://repositorio-cientifico.uatlantica.pt/bitstream/10884/819/1/Obesidade%20e%20Inflama%C3%A7ao.pdf>; Acesso em: 23/03/2018.
5. Sarrai M, Duroseau H, D'Augustine J, Moktan S, Bellevue R. Bone mass density in adults with sickle cell disease. Br J Haematol. 2007;136:666-72.

119 SÍNDROME DE EVANS COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO EM PACIENTE ADULTA JOVEM

Santos ABVD, Macieira NFA, Kunihira BH, Abbes H, Koda DTA, Peixoto RM, Neto LAF, Medeiros UL, Pedrão ND, Facundo AN

Hospital Municipal Doutor Carmino Caricchio, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever um relato de caso de diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico, a partir de uma apresentação clássica de síndrome de Evans. **Relato de caso**: JPMO, feminina, 36 anos, parda, com histó-

ria de astenia e hiporexia havia seis meses, com pioria importante nos últimos sete dias de evolução, associada a púrpuras em membros inferiores. Avaliação inicial demonstrou hemoglobina = 5,3 g/dL, plaquetas = 83.000/mm³, LDH 990 U/L, Bilirrubina total = 5,6 mg/dL, bilirrubina indireta = 4,1 mg/dL, reticulocitose 4,2%, haptoglobina sérica indetectável e teste de Coombs direto positivo. Sorologias para doenças infectoparasitárias negativas; FAN positivo 1:1280; anti-DNA reagente, anti-Sm reagente, eletroforese de hemoglobina e de proteínas sem alterações. Tomografias computadorizadas de pescoço, tórax, abdome e pelve sem alterações. Diante do quadro compatível com anemia hemolítica autoimune (AHAI) e de sua associação com púrpura trombocitopênica, aventou-se a hipótese de síndrome de Evans, possivelmente associada a lúpus eritematoso sistêmico. Iniciou-se tratamento com pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa, seguida por prednisona 1 mg/kg/dia por VO, e no fim de 10 dias notou-se ascensão dos níveis hematimétricos normalização da contagem plaquetária e queda dos níveis séricos de bilirrubina. **Discussão**: A síndrome de Evans (SE) é uma patologia autoimune rara definida pela associação, simultânea ou sequencial, de AHAI e trombocitopenia imune (TPI). Frequentemente idiopática, constata-se que o lúpus eritematoso sistêmico (LES) é a etiologia mais comumente implicada, constitui também aqui uma complicação rara. No entanto, a morbilidade e mortalidade do LES com SE é consideravelmente superior e constitui um fator de mau prognóstico nesses doentes. O comprometimento hematológico no LES, particularmente AHA e púrpura trombocitopênica, pode estar associado à atividade da doença com produção de autoanticorpos. As alterações hematológicas podem ser a primeira manifestação do LES e anteceder o diagnóstico em meses a anos. Adicionalmente, essas manifestações (isoladas ou associadas a outros envolvimentos da doença) são consideradas fator de gravidade e de pior prognóstico, são associadas com aumento de mortalidade, particularmente por sangramento do sistema nervoso central. **Conclusão**: Diante de quadro clínico relatado, paciente adulta jovem, com quadro clássico de síndrome anêmica, em que se podem constatar critérios para anemia hemolítica autoimune, e a partir de avaliações complementares, fechar critérios diagnósticos para LES em uma associação considerada rara de SE e LES pode proporcionar ótima resposta clínica e laboratorial com a terapêutica instituída.

120 CARACTERIZAÇÃO E CUSTO DAS INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR ANEMIA FALCIFORME EM MATO GROSSO DO SUL EM 2017

Insabralde A[a], Neto ATDS[a], Sarat CNF[a], Ferraz MB[a], Pompeo CM[a], Barbieri AR[a], Pinto AMAC[a], Grande AJ[b], Junior MAF[a], Ivo ML[a]

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

Objetivo: Analisar a caracterização e os custos das internações hospitalares por anemia falciforme (AF) no estado do Mato Grosso do Sul (MS) em 2017. **Material e métodos**: Estudo descritivo, transversal, em base de dados secundários, extraídos do Sistema de Internação Hospitalar (SIH/SUS) do Departamento de Informática do SUS (Datasus), nas Autorizações de Internações Hospitalares (AIH) versão reduzida. A seleção foi feita com a 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10) com D57.0 (anemia falciforme com crise) e D57.1 (anemia falciforme sem crise). Foram analisadas as variáveis: número de internações, readmissões, sexo, idade, data de nascimento, óbitos, etnia/cor, mês da internação, município de movimentação, município de origem, tempo de permanência, especialidade da internação e custos hospitalares. Para os homônimos foram analisados a data de nascimento e o município de origem. Tabulação pelo TabWin e análise pelo Epiinfo com estatística descritiva. Os dados são de domínio público e dispensam aprovação por comitê de ética. **Resultados**: Em 2017 foram feitas 72 internações em MS, 51 pacientes atendidos, visto que ocorreram readmissões (44,4%). A maioria dos pacientes era do sexo feminino (69,4%), com menos de 12 anos (43%) e um óbito de paciente adulto. Para etnia/cor a maioria foi registrada como parda (58,4%). Não houve sazonalidade das internações. As maiores taxas de internação foram nos municípios de Campo Grande (38,9%) e Dourados (23,6%), e os pacientes eram residentes em vários municípios interioranos (71%). A média de tempo de permanência foi de ± 6 dias. Duas internações em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com o custo total de R$ 6.222,00. As outras 70 internações foram distribuídas nas especialidades de pediatria e clínica médica, com o custo total de R$ 23.201,00 e custo médio total de ± R$ 443,00 ou ± US$14,00 (dólares). **Discussão**: Esta análise evidencia inicialmente alguns dados como readmissões frequentes, prevalência de crianças abaixo de 10 anos e do sexo feminino, fato que pode justificado pelo maior conhecimento da doença, com registro mais corretos do CID-10 nas AIHs. A maioria dos pacientes foi declarada parda, embora a AF seja descrita como predominante em negros. A concentração de internação ocorreu nos serviços especializados de hematologia do estado, mas os pacientes eram provenientes de vários municípios. A média de tempo de permanência (± 6 dias) coincide com outros estudos, com média de quatro a 11 dias. As duas internações em UTI foram de adultos com um óbito, as outras especialidades foram de clínica médica e pediatria. O custo médio total de ± R$ 443,00 ou ± US$14,00 (dólares), o que é próximo de pesquisas divulgadas em Minas Gerais e na Nigéria. **Conclusão**: Os dados indicam a prevalência de internação de crianças e mulheres da cor parda em serviços especializados, a maioria dos pacientes reside em municípios interioranos, ocorreram um óbito e duas internações em UTI. Os custos são equivalentes aos divulgados em Minas Gerais e o estipulado na Nigéria e inferiores aos estipulados pelos Estados Unidos. Existem limitações no banco de dados do SIH/SUS, mesmo assim enfoca-se a importância de conhecer o perfil e os custos das internações de AF no Brasil. A escassez dessa temática revela a possibilidade de novas investigações que discutam e evidenciem a importância do financiamento eficaz e real no SUS.

121 PREDICTORS OF RED BLOOD CELL ALLOIMMUNIZATION IN A BRAZILIAN SICKLE CELL DISEASE COHORT

Cruz DTS[a], Kelly S[b,c], Dinardo C[d], Valgueiro MDC[a], Cayres L[e], Castilho SL[f], Guo Y[g], Sabino E[h], Page G[g], Flor-Park MV[i], Carneiro-Proietti ABF[e], Rodrigues DO[j], Mota RA[k], Maximo C[f], Loureiro P[a], Custer B[b]

[a] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brazil*
[b] *Blood Systems Research Institute, San Francisco, USA*
[c] *Children's Hospital Oakland, Oakland, USA*
[d] *Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*
[e] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[f] *Fundação Pró-Hemorio, Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[g] *Research Triangle Institute International, USA*
[h] *Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[i] *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[j] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Juiz de Fora, MG, Brazil*
[k] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Montes Claros, MG, Brazil*

Aims: SCD patients form red blood cell (RBC) antibodies at higher rates than other transfused populations. Multiple predictors of alloimmunization have been reported but not well replicated in large SCD cohorts. We investigated the clinical, laboratory and genetic predictors of alloimmunization. **Methods:** A large SCD cohort was established in six cities in Brazil (São Paulo, Belo Horizonte, Montes Claros, Juiz de Fora, Recife, Rio de Janeiro) to investigate disease outcomes. At the participating sites, patients are currently transfused with ABO/D/Cc/Ee/Kell matched RBCs prophylactically and extended phenotypically matched RBC after first antibody forms. Policies for matching are center-specific and evolved to increased levels of matching over the exposure period included in this study. Transfused subjects with 1+ RBC alloantibody of defined specificity within the cohort were compared to transfused antibody negative subjects using chi-squared test to compare categorical variables and T-test or Wilcoxon rank-sum tests as appropriate to compare continuous

variables. Backward elimination multivariable logistic modeling was used to generate odds ratios (OR) and identify independent predictors of alloimmunization using results of univariate analyses. All subjects had peripheral blood whole genome single nucleotide polymorphism (SNP) typing performed using a customized Affymetrix array entitled the Transfusion Medicine Array, which included enhanced content for blood related SNPs. Genome wide association (GWA) analyses were conducted using a logistic model to identify additive genetic effects associated with alloimmunization. A p value < 0.05 (clinical analysis) or < 5 x 10-8 (GWA) was considered statistically significant. **Results:** Of the 2,795 cohort patients enrolled from 2013 to 2015, 2,272 (81.3%) transfused subjects were included in this analysis. There were 129 alloimmunized children < 18 years (11.0% of 1,172) and 224 alloimmunized adults (20.4% of 1,100). Univariate analyses demonstrated that variables associated with increased alloimmunization included SCD genotype SS/Sb0 compared to SC/Sb+, increasing age, female gender, increasing number of transfusions, presence of an auto-antibody, comorbid diagnoses of chronic pain, leg ulcers or an auto-immune disorder and increasing levels of ferritin and lactate dehydrogenase. A history of transfusion outside primary institution, age of first transfusion, splenectomy, avascular necrosis and priapism were not associated with alloimmunization. In multivariable logistic regression models, age (OR 4.2, p = 0.009, for age 50+ compared to 0–4), gender (OR 1.3, p = 0.04, for female compared to male), transfusion history (OR 3.5, p < 0.0001, for 81+ transfusions compared to 1–5), and presence of autoimmune disorders (OR 4.5, p < 0.0001) were independent predictors of alloimmunization. Preliminary GWA identified an SNP of unclear biologic significance associated with alloimmunization (EEFSEC gene responsible for incorporation of selenocysteine into proteins). **Discussion/Conclusion:** RBC alloimmunization is primarily driven by transfusion burden in this SCD cohort. Presence of an autoimmune disease was also associated with RBC alloimmunization, indicating that more systemic immune dysregulation may be present in SCD patients who develop RBC alloantibodies. Preliminary GWA suggests that genetic factors also impact alloimmunization.

122 ANÁLISE DOS TESTES DE TRIAGEM NEONATAL REMANECESCENTES EM UMA MATERNIDADE DE REFERÊNCIA REGIONAL NO MUNICÍPIO DE PINHEIRO (MA)

Linhares MA, Castro MF, Viana YG, Lima AFC, Siva GF

Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil

Introdução: As hemoglobinopatias estão entre as alterações genéticas mais comuns da humanidade. Segundo a Organização Mundial da Saúde, 330 mil crianças com hemoglobinopatia nascem ao ano. No Brasil, existem variações entre os estados devido à diversidade étnica da população nacional, a prevalência maranhense é de 1:17 a 1:23. A anemia falciforme, mencionada pela primeira vez em pacientes brasileiros por Castro em 1933, provavelmente representa a principal doença hematológica hereditária no Brasil. Devido a sua alta mortalidade, crescentes números de internações e necessidade de cuidados médicos, essa afecção globínica se tornou um problema de saúde pública. Nesse contexto, foi criado o Programa Nacional de Triagem Neonatal em 2001, pelo Ministério da Saúde, por meio da resolução GM/MS n°822/01, com a finalidade de diagnosticar precocemente e acompanhar os pacientes portadores de hemoglobinopatias. **Objetivo**: Avaliar o perfil hemoglobínico de recém-nascidos do Hospital Materno-Infantil Nossa Senhora das Mercês, de referência na Baixada Maranhense. **Metodologia**: Estudo em andamento retrospectivo-descritivo feito de janeiro de 2017 a janeiro de 2018, no qual estão sendo analisados os resultados dos testes de triagem neonatal colhidos no Hospital Materno-Infantil Nossa Senhora das Mercês. **Resultados parciais**: O levantamento de dados encontra-se em andamento e até o momento foram analisados 554 testes dos pezinho, dos quais foram triados 65 (11,7%) com alterações nos resultados. Dentre esses, observou-se média de coleta com 28 dias de idade. Nos resultados analisados, foram encontrados traços de anemia falciforme em 18 casos (27,7%) e traço de hemoglobina C em um caso (1,5%). **Discussão**: A triagem neonatal é uma avaliação crucial para a detecção de afecções congênitas, em destaque a presença de hemoglobina S, que necessita de tratamento desde os primeiros meses de vida. Encontramos alterações que necessitam de atenção especializada, orientações e até mesmo uma nova coleta. É importante ressaltar que a média de idade foi tardia comparada com o período ideal preconizado pelo Ministério da Saúde e, como já esperado, há uma alta incidência de alterações hemoglobínicas. **Conclusão**: A triagem neonatal, por meio do diagnóstico precoce, possibilita a evolução com melhor prognóstico de patologias que culminam com deficiência intelectual e outros agravos à saúde do neonato. Portanto, é necessário que o serviço de saúde esteja articulado para coletar em tempo ideal, analisar e retornar ao paciente os resultados inferidos, com orientações e encaminhamento nos casos de alterações identificadas.

123 SÍNDROME DE EVANS PÓS-VACINAÇÃO CONTRA DENGUE – RELATO DE CASO

Arruda AG[a], Gâmbaro GA[b], Novaes RCPL[b], Silva AMF[b], Franco LC[a]

[a] *Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil*
[b] *Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Campus Londrina, Londrina, PR, Brasil*

Objetivo: Relato de caso de paciente com síndrome de Evans como possível complicação da vacina contra dengue. **Relato de caso**: Paciente do sexo feminino, 16 anos, negra, previamente hígida, procurou serviço hospitalar por quadro súbito de equimoses espontâneas, fadiga e dispneia aos esforços aproximadamente 14 dias após a vacina quadrivalente (recombinante e atenuada) contra a dengue. Ao exame apresentava-se hipocorada, com equimoses e petéquias difusas e esplenomegalia. Exames laboratoriais evidenciaram anemia hemolítica autoimune (hemoglobina 9,47 g/dL, reticulócitos 6,6%, desidrogenase lática discretamente elevada e Coombs direto positivo) e plaquetopenia grave (plaquetas de 8.000/mm^3) com necessidade de internação hospitalar. Fez mielograma, que demonstrou medula normocelular e hiperplasia megacariocítica. Diante do diagnóstico de síndrome de Evans, foi iniciada prednisona 60 mg por dia. Permaneceu internada por cinco dias e evoluiu com remissão dos sintomas e redução de petéquias. Aproximadamente duas semanas após a alta hospitalar, procurou atendimento médico devido a novos episódios de sangramento mucocutâneo, nessa data referia ter cessado o uso de prednisona por conta própria havia cinco dias. Novo hemograma demonstrou plaquetas em 13.000/mm^3 e persistência de anemia hemolítica (hemoglobina 9,74 g/dL, policromasia e desidrogenase lática elevada). Portanto, indicado reiniciar prednisona 60 mg por dia com boa resposta. Para investigação de possível doença linfoproliferativa associada à síndrome de Evans fez PET-CT, que mostrou hipermetabolismo glicolítico em linfonodomegalias supra e infradiafragmáticas (SUVmax até 14,2). Portanto, foi feita biópsia de linfonodo ilíaco esquerdo com arquitetura linfonodal preservada e sem sinais de malignidade. Fez também biópsia de medula óssea, que evidenciou linfocitose reacional discreta, mista (linfócitos B e T), com ausência de infiltração neoplásica ou aumento de formas jovens. Aproximadamente dois meses após o início do quadro apresentou nova recidiva, com plaquetas de 6.000/mm^3, e foi indicado novo ciclo de prednisona. Entretanto, não houve resposta e foi indicada esplenectomia. **Discussão**: A síndrome de Evans é uma condição rara caracterizada por duas ou mais citopenias imunes, geralmente anemia hemolítica autoimune e plaquetopenia imune. Em aproximadamente metade dos casos nenhum outro distúrbio autoimune é reconhecido. Entretanto, no restante pode ocorrer secundário a outros distúrbios imunes, como o lúpus eritematoso sistêmico ou doença linfoproliferativa autoimune. A vacina contra dengue, assim como qualquer vacina nova após licença para introdução no mercado, deve ser monitorada com estudos de farmacovigilância para possíveis efeitos adversos raros. Não encontramos outros relatos que apoiem a relação entre a vacina e a ocorrência da síndrome de Evans. Entretanto, no caso descrito essa associação é possível, pois a relação temporal é consistente. Em relação à linfadenopatia, dados de estudos clínicos observaram sua ocorrência em 0,1% a 1% dos indivíduos pós-vacina. Entretanto, a paciente do caso relatado não apresentava apenas linfadenopatia, mas também a síndrome de Evans e esplenо-

megalia, que poderiam estar associadas a um distúrbio de desregulação imune mais profundo, como a síndrome linfoproliferativa autoimune.

124 CARACTERIZAÇÃO DE INDIVÍDUOS COM HEMOGLOBINOPATIA SC (HBSC) DA REGIÃO METROPOLITANA DE SALVADOR E SUL DA BAHIA

Aleluia MM[a], Santiago RP[a,b], Guarda CC[a,b], Oliveira RM[a,b], Yahouedehou SCMA[a,b], Figueiredo CVB[a,b], Fiuza LM[a,b], Carvalho SP[a,b], Fonseca TCC[c], Goncalves MS[a]

[a] *Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil*
[b] *Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[c] *Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil*

Introdução: A doença falciforme (DF) é caracterizada pela presença da hemoglobina S (HbS) associada a hemoglobinas variantes, como por exemplo a hemoglobina C (HbC), que configura a hemoglobinopatia SC (HbSC). A HbC desencadeia a formação dos polímeros intracelulares de HbS, ao favorecer a desidratação dos eritrócitos. Os indivíduos que apresentam essa doença exibem quadro clínico heterogêneo, com grande variabilidade nas manifestações clínicas. A Bahia é um estado com regiões heterogêneas quanto à origem populacional, em virtude da chegada de africanos para o trabalho escravo, vindos de diversas cidades da África, o que sugere distintos fenótipos nos indivíduos com DF. **Objetivo**: Analisar o perfil da HbSC em duas populações da Bahia, oriundas da cidade de Salvador, na região metropolitana, e de cidades que compõem a região sul. **Material e métodos**: Neste estudo de corte transversal foram incluídos 68 pacientes com HbSC de Salvador e 59 pacientes com HbSC do sul da Bahia, com média de idade e desvio-padrão de 6,96 ± 3,91 e 18,02 ± 13,25, respectivamente. Os pacientes foram acompanhados na Fundação de Hemoterapia da Bahia (Hemoba), em Salvador, e no Centro de Referência de Doença Falciforme de Itabuna, entre 2013 e 2017. Todos os indivíduos incluídos nessa casuística apresentavam estado estável, fora de terapia transfusional. Os indivíduos com HbSC foram submetidos a um questionário clínico epidemiológico, seguido da assinatura dos termos de assentimento livre e esclarecido e do termo de consentimento livre e esclarecido pelos representantes legais. **Resultados**: Os pacientes do Sul da Bahia apresentaram maior presença de litíase biliar ($p = 0,038$), decorrente de possível hemólise crônica. A litíase é consequência do metabolismo acelerado da bilirrubina indireta ($p < 0,001$), em decorrência da hemólise, que pode ser evidenciada a partir da menor concentração de hemoglobina ($p = 0,046$), hematócrito ($p < 0,001$) e contagem de eritrócitos ($p = 0,004$) nos pacientes do sul da Bahia. As crises álgicas referem-se à oclusão microvascular e isquemia tecidual, em virtude de eventos de desidratação, hipóxia, infecção e acidose. Nos pacientes do sul da Bahia foi identificado o maior número de crises álgicas ($p = 0,009$), o que possibilita um aumento da morbimortalidade e hospitalizações. Em resposta das infecções recorrentes e crises álgicas, esses indivíduos apresentaram leucocitose ($p = 0,011$) e plaquetose ($p < 0,001$), o que indicou ativação plaquetária durante crise vaso-oclusiva e promoveu inflamação. No que diz respeito à co-herança da talassemia alfa, os pacientes de Salvador tinham maior presença da deleção 3,7 kb ($p < 0,001$). **Discussão e conclusão**: Talassemia alfa é conhecida por apresentar melhoria do quadro hemolítico, entretanto contribui para aumento da viscosidade sanguínea e está associada a complicações clínicas nos pacientes com DF. Com base nos resultados verificamos que os indivíduos com HbSC apresentam um quadro clínico heterogêneo que varia de acordo com a localidade.

125 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS E DOS POLIMORFISMOS DO GENE LGALS3 COM ÚLCERAS DE MEMBROS INFERIORES EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Ó KPD[a], Farias ICC[a], Souza RDS[a], Silva AS[a], Vasconcelos LRS[b], Falcão DA[c], Bezerra MAC[c], Araújo AS[d], Belmont TFM[a], Cavalcanti MDSM[a]

[a] *Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[d] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*

Introdução: Anemia falciforme (AF) é uma doença genética hereditária causada por uma mutação pontual na cadeia beta da hemoglobina (Hb), substitui a síntese da Hb normal HbA pela HbS, Hb da AF. A polimerização da HbS, em baixas tensões de oxigênio, torna o eritrócito rígido e em forma de foice, diminui sua flexibilidade e passagem pela microcirculação, leva a fenômenos vaso-oclusivos e hemolíticos, que, junto ao envolvimento de várias moléculas e fatores genéticos, levam ao surgimento de úlcera de membros inferiores (UMIs). A galectina-3 (gal-3) é uma proteína multifuncional envolvida em diversos processos biológicos, inclusive inflamação, apoptose e adesão celular, esses frequentes em pacientes com AF. O gene da gal-3 (LGALS3) tem dois polimorfismos de único nucleotídeo (SNPs) que parecem influenciar nos níveis séricos da gal-3 e que foram relacionados a doenças inflamatório-crônicas. **Objetivo**: Verificar a existência de associação entre os níveis séricos da gal-3, bem como os polimorfismos das regiões +191 (rs4644) e +292 (rs4652) do gene LGALS3, com UMIs em pacientes com AF. **Metodologia**: Foram analisados 335 pacientes com AF acompanhados no Hemocentro de Pernambuco (Hemope), os quais foram divididos em dois grupos de acordo com a presença (UMI+) e ausência de UMI (UMI-). A análise dos polimorfismos do gene LGALS3 foi feita por PCR em tempo real, com a metodologia Taqman. A determinação dos níveis séricos da gal-3 foi feita pela técnica de Elisa. **Resultados**: Não foi encontrada associação das frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos +191 e +292 do LGALS3 entre os grupos estudados. Houve associação entre menores níveis séricos da gal-3 e o genótipo homozigoto variante +191AA (20,62 ng/mL), quando comparado com o genótipo +191CC (38,96 ng/mL) ($p = 0,0267$). Ainda, houve associação entre os menores níveis séricos da gal-3 e os genótipos combinados +191/+292 ($p = 0,0157$). Entretanto, não foi encontrada diferença significativa entre os níveis séricos e a presença de UM. **Conclusão**: Os polimorfismos do LGALS3 são capazes de reduzir os níveis séricos da gal-3, corroboram os dados encontrados na literatura. No entanto, os polimorfismos +191 e +292 do LGALS3, bem como os níveis séricos da gal-3, não foram associados a UMIs em nosso grupo de pacientes com AF.

Palavras-chave: Anemia falciforme; LGALS3; Polimorfismo; Úlcera de membros inferiores.

126 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DO GENE MASP2 COM ÚLCERA DE MEMBROS INFERIORES EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Silva AS[a], Farias ICC[a], Farias JVC[a], Ó KPD[a], Belmont TFM[a], Vasconcelos LRS[b], Falcão DA[c], Bezerra MAC[c], Araújo AS[d], Cavalcanti MDSM[a]

[a] *Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[d] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*

Introdução: As úlceras de membros inferiores (UMI) constituem uma das manifestações cutâneas mais comuns da anemia falciforme (AF), uma hemoglobinopatia com alta variabilidade clínica entre pacientes. A fisiopatologia das UMIs não é completamente entendida, mas se acredita que seu aparecimento depende de vários fatores interligados como hipóxia tecidual, hemólise e fatores genéticos. A relação entre as manifestações clínicas comuns em pacientes com AF e proteínas associadas à resposta imune e a processos inflamatórios sugere que a expressão dessas moléculas tem um papel fundamental no quadro clínico desses pacientes. Dessa forma, polimorfismos no gene que codifica a MASP-2 (MASP2) podem estar relacionados com um risco aumentado de desenvolvimento de UMI. **Objetivo**: Avaliar a associação dos polimorfismos rs2273344, rs12711521, rs2273346 e rs12085877 do gene MASP2 com UMI em pacientes com AF. **Metodologia**: Foram incluídos 339 pacientes com AF divididos em

dois grupos: grupo caso (UM+), constituído de 134 pacientes que apresentaram histórico atual ou prévio de UMI, e grupo controle (UM-), constituído de 205 pacientes sem histórico de UMI. A análise dos polimorfismos do gene MASP2 foi feita por PCR em tempo real, com a metodologia Taqman. **Resultados**: Em relação ao gene MASP2, as frequências genotípicas dos SNPs rs12711521 (éxon 10) e rs2273344 (íntron 4) não apresentaram diferença significativa entre os grupos estudados. Já o SNP rs2273346 (éxon 10) mostrou associação do alelo variante G (p = 0,0042) e genótipo AG (p = 0,0055) com UMI. Ainda, o SNP rs12085877 (éxon 12) mostrou associação com o alelo variante T (p = 0,0052) e genótipo CT (p = 0,0040) com UMI. **Conclusão**: Este estudo demonstrou que os polimorfismos rs2273346 e rs12085877 do gene MASP2 mostraram associação com o desenvolvimento de UMI em pacientes com AF. Dessa forma, esses polimorfismos poderiam estar relacionados com a fisiopatologia dessa manifestação clínica nesses pacientes.

127 TERAPIA GÊNICA EM ENSAIOS CLÍNICOS PARA O TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME: AVANÇOS NA MANIPULAÇÃO DE GENES EM BUSCA DA CURA

Filho EJF[a], Albuquerque CC[a], Farias EVL[b], Vital RF[a], Silva KSM[c], Cavalcante JDS[a], Lima NTR[d], Almeida RMS[a], Rodrigues JES[a], Batista MS[a]

[a] *Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Cabedelo, PB, Brasil*
[c] *Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ), Anápolis, GO, Brasil*
[d] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*

Objetivo: Apresentar o estado da arte atual para o tratamento da anemia falciforme com a terapia gênica. **Metodologia**: Estudo de revisão bibliográfica. Os artigos foram identificados por meio de busca bibliográfica nos bancos de dados informatizados Scielo, Lilacs e PubMed, em maio e junho de 2018. Os descritores usados na identificação dos artigos em português foram: anemia falciforme, terapia gênica e tratamento, com filtro de língua (inglesa). **Resultados e discussão**: A terapia genética constitui-se na mudança do repertório de células com fins terapêuticos, substitui um gene defeituoso por um gene normal. Ensaios clínicos atuais da terapia gênica para o tratamento da anemia falciforme vêm sendo feitos por três grupos. A Bluebird Bio, empresa de biotecnologia, primeira a tratar pacientes com anemia falciforme com terapia gênica, tem como vetor LentiGlobin BB305,66. O tratamento do primeiro paciente com terapia gênica resultou em um número de cópias vetoriais de 2,4 por leucócitos no sangue periférico e 24% de hemoglobina antifisco (exógena) 4,5 meses após o transplante autólogo de células hematopoiéticas com células CD34 + transduzidas sem presença de efeitos adversos. Dois outros ensaios estão sendo feitos, um na Universidade da Califórnia em Los Angeles e o outro no Centro Médico do Hospital Infantil de Cincinnati, embora nenhum dos grupos tenha relatado os resultados dos pacientes. Com a feitura de ensaios clínicos de terapia gênica, existe a necessidade de estabelecer meios substanciais para avaliar a eficácia. Apesar da marcação vetorial, expressão transgênica e reconstituição hematopoiética foram consideradas parâmetros importantes em ensaios de terapia gênica. Outros fatores para monitorar o sucesso da terapia gênica com vetores lentivirais, em casos de anemia falciforme, devem incluir parâmetros clínicos, como sobrevida, hospitalizações, crises de dor, entre outros eventos, bem como os resultados relatados pelo paciente. Embora esses desfechos clínicos requeiram a avaliação de vários pacientes durante um período prolongado, eles constituirão a evidência definitiva de segurança e eficácia da terapia gênica. Entretanto, a transdução eficiente de células-tronco hematopoiéticas com vetores lentivirais tem se tornado cada vez mais confiável. Ampliar os procedimentos para vários pacientes é um desafio não trivial. A segurança e a eficácia só podem ser estabelecidas por meio de testes clínicos cuidadosos, com acompanhamento prolongado do paciente. **Conclusão**: Os métodos de engenharia genética têm evoluído rapidamente e devem facilitar o desenvolvimento de abordagens de terapia gênica de "segunda geração" nos próximos anos. Após muitos anos de investigação laboratorial pré-clínica, as opções de terapia genética estão agora no horizonte para pacientes com anemia falciforme. Além disso, mesmo que não relatados em ensaio clínicos até o momento, devido aos possíveis efeitos colaterais do uso de vírus como vetores na terapia gênica, os vetores virais atuais devem ser usados com cautela em humanos.

128 BENSERAZIDA COMO NOVO INDUTOR DE HEMOGLOBINA FETAL: ESTUDO CLÍNICO OBSERVACIONAL EM POPULAÇÃO DE NÃO PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIAS

Santos MEAHP[a], Vendrame F[a], Tavares AHJ[a], Olops L[a], Azevedo PC[b], Piovesana LG[b], Fertrin KY[a,c]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[c] *Division of Hematology, University of Washington, Seattle, EUA*

Introdução: A indução de hemoglobina fetal (HbF) é uma estratégia terapêutica eficaz no manejo de pacientes com hemoglobinopatias beta. A hidroxiureia é o único medicamento com esse mecanismo aprovado para uso clínico e 20% ou mais dos pacientes não respondem ou não o toleram, o que tem levado à pesquisa de novos indutores de HbF. A benserazida (BEN) é um inibidor de DOPA descarboxilase usado no tratamento de parkinsonismo combinada com levodopa, mas foi capaz de induzir maior produção de globina gama em modelos pré-clínicos. Os mecanismos pelos quais a BEN atua incluem redução de BCL11A, de LSD1 e HDAC3 sobre a região promotora do gene da globina gama, tornam-na uma candidata interessante para estudos clínicos em hemoglobinopatias. **Objetivo**: Investigar alterações no hemograma e aumento da produção de HbF ou de células F (ricas em HbF) em pacientes em tratamento para parkinsonismo com uso crônico de medicação contendo BEN. **Material e métodos**: Amostras de sangue periférico foram coletadas de pacientes com parkinsonismo em acompanhamento no Ambulatório de Neurologia, em uso de BEN havia pelo menos 30 dias (grupo BEN), de controles saudáveis (grupo AA) e de pacientes sabidamente com aumento de HbF por AF (grupo SS), para comparação. Foram critérios de exclusão para os grupos BEN e AA: qualquer hemoglobinopatia, transfusão nos últimos 90 dias e uso de HU, talidomida ou qualquer agente quimioterápico nos últimos 90 dias. As amostras foram usadas para hemogramas completos com contagem automatizada de reticulócitos em equipamento XN-3000 (Sysmex, Brasil), determinação dos níveis de HbF por HPLC (BioRad, EUA) e quantificação de células F por citometria de fluxo (BD FACSCalibur, EUA). **Resultados**: Foram incluídos 35 pacientes em uso de BEN, com uma exclusão por traço talassêmico beta, dez controles negativos (grupo AA) e cinco controles positivos (grupo SS). Pacientes em uso de BEN tiveram hemograma dentro dos padrões de normalidade. Com relação às avaliações de HbF e células F circulantes não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes em uso de BEN e indivíduos do grupo AA, mas o grupo SS apresentou valores maiores significativamente (p = 0,0007 e p < 0,0001, respectivamente). Considerando a população inteira do estudo, observou-se uma correlação fortemente positiva entre HbF e células F circulantes (p < 0,0001, r = 0,946), mas nos pacientes em uso de BEN essa correlação foi mais fraca (p = 0,0032, r = 0,492). Os pacientes faziam uso de 100-700 mg de BEN por dia, 1.21-11.1 mg/kg/dia, mas não houve correlação com níveis de HbF. **Discussão**: Estudos *in vitro* mostraram que a potência da HU é 30 vezes menor do que a bem. Portanto, considerando dose mínima de 15 mg/kg/dia de HU para uma resposta clínica, poderia ser esperado aumento de HbF com 0,5 mg/kg/dia de BEN. Entretanto, nossos dados mostram que, independentemente da dose ingerida, não há aumento dos níveis de HbF ou de células F. A falta de efetividade da BEN nessa população pode ser explicada por ela ser hidrolisada na mucosa intestinal e ter meia-vida curta (48 min), o que reduz a biodisponibilidade. **Conclusão**: Embora a BEN já esteja em uso clínico e seja um forte candidato como novo indutor de HbF, não detectamos esse efeito em humanos sem hemoglobinopatias. Nossos dados sugerem cautela no desenho experimental de futuros ensaios clínicos com BEN e necessidade de estudos sobre a farmacocinética e farmacodinâmica desse fármaco para atingir efeito clínico.

129 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DO GENE IL10 (RS1800896, RS1800871 E RS1800872) COM ÚLCERA DE MEMBROS INFERIORES EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Farias ICC[a], Pinto BAT[a], Ó KPD[a], Silva AS[a], Belmont TFM[a], Vasconcelos LRS[b], Falcão DA[c], Bezerra MAC[c], Araújo AS[d], Cavalcanti MDSM[a]

[a] *Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[d] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*

Introdução: As úlceras de membros inferiores (UMIs) são a manifestação mais comum na anemia falciforme (AF), uma doença monogênica com uma grande variabilidade clínica entre os pacientes. O desenvolvimento dessa manifestação cursa com perda considerável da qualidade de vida dos pacientes e, apesar de a fisiopatologia associada às úlceras ainda não ter sido completamente elucidada, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) de alguns genes podem influenciar no seu desenvolvimento. A interleucina 10 (IL-10) é uma citocina com um importante papel na resposta anti-inflamatória. É produzida por linfócitos e monócitos e tem a habilidade de impossibilitar a ação de citocinas pró-inflamatórias. Polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) da IL-10 (rs1800896, rs1800871 e rs1800872) têm sido descritos como responsáveis pelas alterações dos níveis dessa citocina. A grande variedade dos quadros clínicos presentes na AF dificulta a tomada de decisões em relação ao tratamento. Nesse sentido, quaisquer padrões biológicos que ajudem a determinar a velocidade de progressão e o fenótipo são de suma importância nessa doença. **Objetivo**: Verificar a associação dos polimorfismos das regiões -1082 (rs1800896), -819 (rs1800871) e -592 (rs1800872) do gene IL10 com UMIs em pacientes com AF. **Metodologia**: Foram incluídos 339 pacientes com AF acompanhados no Hemope (Recife, PE), classificados pelo histórico/presença ou ausência de UMIs. Desses, 134 apresentam ou já apresentaram lesões conclusivas de UMI (UMI+), definiram o grupo de caso deste estudo. Foram excluídos pacientes que apresentaram lesões não conclusivas de ulceração ou portadores de diabetes. Como controles (UMI-), foram incluídos 205 pacientes, maiores de 18 anos, que nunca apresentaram lesões conclusivas de úlceras. Para esse último grupo, foram excluídos pacientes que não compareceram regularmente ao ambulatório e apresentaram sinais flogísticos de inflamação em membros inferiores. Para a detecção dos polimorfismos da região promotora do gene IL 10, nas posições -1082 (A/G) e -819 (T/C), foi feita PCR em tempo real e a genotipagem do polimorfismo da região -592 (C/A) foi feita por inferência. Para as análises estatísticas foram empregados o teste exato de Fisher e o teste de qui-quadrado com correção de Yates, no *software* GraphPad Prism 6.0. **Resultados**: Foi observada uma associação entre os genótipos TC (-819) e AC (-592) do IL10 com UMI em pacientes com AF ($p < 0,0001$). Ainda, houve associação entre os genótipos CC/TC (-819) e CC/AC (-592) em e UMI ($p = 0,0001$), quando comparados com os genótipos TT (-819) e AA (-592), respectivamente. Entretanto, para a região -1082, não foi encontrada associação entre o polimorfismo e a ocorrência de UMIs. **Conclusão**: Na nossa população de estudo, o polimorfismo das regiões -819 e -592 parece estar relacionado com o surgimento das UMIs, consequentemente piora o prognóstico dos pacientes com AF.

130 CARACTERIZAÇÃO DE SUBPOPULAÇÕES DE LINFÓCITOS T EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAZONAS (HEMOAM)

Costa TCC[a,b], Garcia NP[b,c], Soares GAS[b], Junior ALS[b], Santos APCD[b], Costa AG[a,b,c], Filho OAM[d], Paula EV[e], Marie AMA[a,b,c]

[a] *Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Boca do Acre, AM, Brasil*
[b] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manuas, AM, Brasil*
[c] *Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[d] *Instituto René Rachou (FIOCRUZ-Minas), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[e] *Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Introdução: No processo fisiopatológico da anemia falciforme (AF), a interação de leucócitos, eritrócitos e endotélio pode levar à oclusão e disfunção vascular e as populações de linfócitos T CD4+, TCD8+ e T regulatórios (Tregs) parecem ter um importante papel na regulação desse processo. **Objetivo**: Caracterizar as subpopulações de linfócitos T em portadores de anemia falciforme. **Material e métodos**: Foi usado sangue periférico coletado em tubo de EDTA de 30 pacientes diagnosticados com anemia falciforme (HbSS) e em estado estacionário e 53 amostras de doadores saudáveis para o grupo controle. A imunofenotipagem das subpopulações de linfócitos T foi feita por citometria de fluxo com marcadores específicos (CD3, CD4, CD8, CD69, CD25 e FoxyP3), analisados pelo programa FlowJo v.7.1. As análises estatísticas foram feitas por meio do *software* GraphPad Prism 5.0 com o uso do teste de Mann Whitney *two-tailed* com intervalo de confiança de 95% e os dados considerados com significância estatística foram os que apresentaram p valor < 0,05. **Resultados**: Na população de linfócitos totais houve diferença estatística significativa entre os grupos doadores saudáveis (DS) e pacientes com anemia falciforme (AF) ($p = 0,0026$). Apesar dos linfócitos TCD4+ e TCD8+ estarem significativamente aumentados no grupo DS em relação ao grupo AF ($p < 0,0001$ e $p < 0,0001$), observamos que na AF os linfócitos ativados TCD3+CD4+CD69+ e TCD3+CD8+CD69+ estão significativamente aumentados ($p < 0,0001$ e $p < 0,0001$). Não houve diferença significativa quanto aos linfócitos Tregs TCD4+CD25+FoxyP3+ ($p = 0,5009$). A razão de linfócitos T CD4+/CD8+ apresentou-se significativamente aumentada na AF em relação ao grupo de doadores saudáveis ($p = 0,0056$). **Discussão**: Durante o processo inflamatório crônico na AF ocorre o sequestro constante de linfócitos T circulantes para o local da inflamação. Consequentemente, esse processo ocasiona a redução dessas células, bem como a liberação de DAMPS, que proporcionará a ativação e diferenciação em células TCD4+ e TCD8+. A interação dessas células ativadas com o endotélio induz a produção de citocinas, o que pode acarretar uma resposta imune exacerbada, bem como o agravamento da oclusão vascular e quadro clínico nos pacientes falcêmicos. **Conclusão**: Nossos dados sugerem que a participação de linfócitos T CD4+ e T CD8+ ativados parece contribuir para um processo inflamatório crônico exacerbado em pacientes com AF, mesmo em estado estacionário. Apesar de haver uma tendência à participação dos linfócitos Tregs, essas células parecem não ter uma atuação efetiva na resposta imunológica da AF. Contudo, são necessários análises mais substanciais e avaliação de outros marcadores clínicos e imunológicos para melhor compreensão da importância dos linfócitos T na fisiopatologia da AF.

131 PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA: RELATO DE CASO

Marinho RP, Figueiredo BT, Petrizzo RT, Gomes IBR

Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma microangiopatia trombótica em que ocorre oclusão difusa da microcirculação por agregação plaquetária intravascular. Há deficiência da protease ADAMTS13, responsável pela clivagem do fator de von Willebrand (FvWB). Na PTT, o FvWB reage com as plaquetas, causa trombose e lesão endotelial. Predomina em mulheres adultas, pode causar isquemia do sistema nervoso central, insuficiência renal aguda e tem alta mortalidade se não tratada rapidamente. Os sintomas são inespecíficos, com fraqueza e adinamia. A suspeita ocorre em trombocitopenia associada a anemia hemolítica com esquizócitos no sangue periférico e teste de Coombs direto negativo. **Objetivo**: Evidenciar a importância da suspeita clínica de PTT, devido ao quadro clínico inespecífico e à necessidade de rápida terapêutica, dada a gravidade da doença. **Materiais e métodos**: Consulta de prontuário e pesquisa em PubMed. **Relato de caso**: Homem, 54 anos, chegou ao pronto-socorro com cefaleia intensa havia cinco dias, pulsante, associada a vômitos e disartria. Apresentou icterícia, ataxia, confusão mental e paresia de membro superior direito. Exames laboratoriais mostraram hemoglobina de 7,4 mg/dL, hematócrito 16%, esquizócitos no sangue periférico, plaquetas 6000/mm, bilirrubina total de 4,44 mg/dL (direta 1,41 mg/dL; indireta 3,03 mg/dL); função renal dentro da normalidade; sem alterações de coagulação;

Coombs direto negativo, VHS aumentado. Com suspeita de PTT, foi iniciado tratamento com plasma fresco congelado (PFC) e corticoide venoso e solicitada vaga em outro serviço para plasmaférese. Evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e óbito. Posteriormente resultados laboratoriais confirmaram PTT com Atividade de ADAMTS13 menor do que 5% e anti-ADAMTS13 positivo. **Discussão**: A pêntade de febre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, neuropatia e insuficiência renal está presente em menos de 10% dos casos de PTT. Os critérios diagnósticos são anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia sem causa aparente. O nível de ADAMTS13 menor do que 10% favorece o diagnóstico da TTP adquirida. O tratamento é feito com plasmaférese e corticosteroides e deve iniciar até quatro horas após início dos sintomas, manter-se diariamente até que seja observada resposta, com plaquetas acima de 150.000/mm por três dias consecutivos, DHL normal e melhoria dos sintomas neurológicos. O número de sessões é variável e pode ser maior em pacientes com altas titulações de anti-ADAMTS13. A plasmaférese é superior à infusão PFC, tendo menor mortalidade. Apesar de normalmente intolerável, PFC em altas doses pode ser suficiente até que a plasmaférese seja iniciada. A plasmaférese substitui a deficiência de ADAMTS13 e remove os autoanticorpos inibitórios. A resposta duradoura ao tratamento leva pelo menos 30 dias após o fim da plasmaférese. Recorrência em 30 dias após resposta é definida como recidiva e após esse período considera-se recaída. A doença refratária é definida pela falta de resposta ao tratamento após 30 dias ou pela falta de duração da resposta dentro de 60 dias. **Conclusão**: O clínico deve estar atento para a suspeita de PTT segundo os parâmetros apresentados, para que o tratamento com plasmaférese seja iniciado rapidamente, já que muitas vezes é necessário transferir o paciente a outro serviço. Mesmo onde não há disponibilidade de de plasmaférese, deve ser iniciada infusão de PFC e uso de corticosteroides em UTI até a transferência.

132 PERFIL NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME ACOMPANHADOS DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM HEMATOLOGIA DO TRIÂNGULO MINEIRO

Ferreira TFA, Oliveira GL, Leal AS, Pereira GA, Silva SS

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

Introdução: Os indivíduos com DF (doença falciforme) apresentam deficiência nutricional de várias etiologias, como baixa condição socioeconômica e internações frequentes com prejuízo na quantidade e qualidade alimentar. Além de maior gasto energético basal e maior taxa de degradação proteica, associados ao estado inflamatório crônico. **Objetivo**: Descrever o perfil epidemiológico, clínico e nutricional de pacientes com DF: SS e S. **Material e métodos**: Fez-se a avaliação antropométrica de 55 indivíduos com DF maiores de 14 anos fora do período de crise. Pela antropometria classificou-se nutricionalmente pelo índice de massa corporal (IMC) e percentual de gordura corporal (PGC). Para associação da classificação nutricional com dados epidemiológicos e clínicos usou-se o PGC, já que o IMC não permite distinção entre massa gorda e magra, além de sofrer influência da estatura. **Resultados**: Dos 55 participantes, 74,5% apresentavam hemoglobinopatia SS, 67,3% eram do sexo feminino, 78,2% eram negros ou pardos. A idade variou de 15 a 54 anos, com média de 30,5. Quanto às crises álgicas, 61,8% referiam até três ao ano, 16,4% de quatro a seis crises e 21,8%, sete ou mais. Quanto à intensidade, 65,5% relataram alta intensidade, 21,8% de moderada e 12,7% leve. Quanto ao IMC, 18,2% estavam na faixa da magreza, 67,3% eutróficos e 14,5% com excesso de peso. Em relação ao PGC, 7,3% baixo PGC, 45,6% adequado e 47,3% alto. Observaram-se diferenças estatisticamente significantes quanto ao PGC em relação ao sexo, maior no feminino (p = 0,0021), idade, maior nos mais jovens (p = 0,0400) e número de crises ao ano, maior naqueles com menos crises (p = 0,0178). **Discussão**: A maioria referiu baixa frequência de crises álgicas, com alta intensidade de dor. Todos os participantes tiveram dor nos últimos 12 meses e 81,5%, na última semana, sem significância entre os gêneros. A maioria era eutrófica e predomínio de magreza ao sobrepeso, enquanto a PGC foi alta em quase metade dos pacientes, com pequeno contingente de PGC baixa. Trabalho feito em pré-escolares com DF observou sobrepeso em 17,2% e obesidade em 3,4%, enquanto magreza e desnutrição em 12,1%. Pells et. al. (2005) avaliaram o peso e a alimentação de 62 adultos com DF durante episódios de crise, com média de 37,1 anos. Cerca de metade tinham sobrepeso e 20% obesidade. A população feminina apresenta maioria PGC alto e apenas homens compõem o grupo com baixo PGC. Dados associam-se a diversos fatores, como maior conteúdo adiposo no sexo feminino, os maiores níveis de atividade física em homens, o maior cuidado de saúde e alimentação nas mulheres. Nos jovens predomina alto PGC e nos adultos PGC adequado. Os adultos têm dano cumulativo determinado pela DF. A alimentação da sociedade alterou-se nos últimos anos, em que jovens sofrem maior influência de uma rotina alimentar não saudável e do sedentarismo. O déficit de crescimento e desenvolvimento desses acentua-se com a idade. Pacientes com menor frequência de crises álgicas e intensidade de dor leve, em sua maioria, apresentam alto PGC. Sugere-se que quanto maior a incidência e gravidade das crises, maior o prejuízo alimentar e consumo metabólico. **Conclusão**: O perfil dos pacientes está mudando em relação à classificação nutricional, com tendência à elevação do IMC e PGC. Sexo, idade e número de crises álgicas apresentam associação com o PGC dos pacientes com DF.

133 ASSOCIAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DA GALECTINA-7 E CRISE VASO-OCLUSIVA EM CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME

Belmont TFM[a], Ó KPD[a], Silva AS[a], Medeiros FS[b], Vilar KM[c], Bezerra MAC[c], Pitta MGR[c], Araújo AS[d], Rego MJBM[c], Cavalcanti MDSM[a]

[a] *Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Centro de Pesquisa Aggeu Magalhaes (CPQAm), Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[d] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*

Introdução: Anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária que leva a uma alteração da hemoglobina (Hb), decorrente de uma mutação de ponto que substitui adenina por timina com troca de Glu por Val no resíduo 6 do gene da beta-globina. Assim, a HbA é substituída pela HbS. Os indivíduos em homozigose (HbSS) apresentam deformação eritrocitária em forma de foice da membrana que culmina com ruptura do eritrócito, causa disfunção endotelial, proliferação vascular, estresse oxidativo e inflamação. Galectina-7 (gal-7) é uma lectina cujo sítio de ligação tem especificidade por β-galactosídeos e está envolvida na regulação da adesão celular e da inflamação. **Objetivo**: Verificar a existência de associação entre os níveis séricos da gal-7 e a frequência de crise vaso-oclusiva (CVO) em crianças com AF. **Material e métodos**: Foram avaliadas 57 crianças com AF, participantes do programa da triagem neonatal diagnosticados para essa doença no Hemocentro de Pernambuco (Fundação Hemope). Essas crianças apresentaram entre dois e 12 anos, mediana de cinco, 56% do sexo masculino. Os níveis séricos da gal-7 foram determinados por Elisa (*Enzyme-Linked Immunosorbente Assay*), por meio do kit comercial de acordo com as instruções do fabricante (R&D Systems). Foi usada a leitora de microplacas Epoch (Biotek Instruments Inc.) com o programa Gen5 Elisa (Biotek®) para calcular as concentrações séricas da gal-7. A concentração mínima detectada pelo kit é de 48,870 ng/mL. Para a análise de associação, os pacientes foram divididos em dois grupos, de acordo com a frequência de CVO por tempo de observação: FCVO < 1 e FCVO 1. **Resultados**: Foi observada associação entre menores níveis de gal-7 e pacientes com uma maior frequência de CVO (FVOC 1 6.989 ± 6.077 ng/mL; n = 25), quando comparados com os pacientes FVOC< 1 (12.978 ± 11.034 ng/mL; n = 32) (p = 0,0181). **Conclusão**: Nossos resultados sugerem que os níveis séricos da gal-7 estariam envolvidos na fisiopatologia da AF. Entretanto, é necessário um estudo mais aprofundado do papel dessa galectina no processo inflamatório e de adesão celular, a fim de buscar compreender melhor os mecanismos do desenvolvimento de CVO em pacientes com AF.

134 DIAGNÓSTICOS DE ENFERMAGEM EM UM INDIVÍDUO DIAGNOSTICADO COM ANEMIA POR DOENÇA RENAL CRÔNICA

Neto ATDS[a], Ivo ML[a], Júnior MAF[a], Cardoso AIQ[a], Magrin SFF[b], Luz MP[b], Gonalves AF[b], Righetti EAV[b], Ferraz MB[a], Sarat CNF[a]

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

Objetivo: Discorrer sobre um caso clínico de um cliente que apresentava anemia por doença crônica com diagnóstico de insuficiência renal crônica e apresentar seus diagnósticos de enfermagem. **Material e métodos**: Relato de caso de caráter exploratório, com um paciente do sexo feminino, cinco anos e oito meses, feito de abril a junho de 2016, em um hospital de ensino de Campo Grande (MS). O responsável pela paciente autorizou a participação no estudo e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e também o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). **Resultados e discussão**: Natural do Paraguai, acompanhada pela mãe, reside com os pais e irmã, nasceu de parto cesáreo, religião católica. Antecedentes familiares: avó portadora de diabetes *mellitus*, negou parentes com alterações renais. Chegou ao hospital encaminhada de um hospital público de Campo Grande (MS), com diálise 12 mL/min, devido ao diagnóstico de insuficiência renal crônica, feito em outubro/2003, e apresentava alteração da ultrassonografia, feita na mesma data. Relatam que a paciente desde os quatro meses apresentava com frequência infecções de "garganta", feito tratamento com antiinflamatório (ibuprofeno), associado com antibiótico, referiu temperatura axilar de 38 ºC. Relatou anemia desde os nove meses de idade. Quadro de adinamia, havia mais ou menos seis meses. Negou alergias, medicações em uso bicarbonato de sódio 500 mg, carbonato de cálcio 500 mg, vitamina D (Depura) 15 gotas por dia, complexo B, ácido fólico, calcitriol, eritropoietina (Hemax). Admissão no serviço: insuficiência renal crônica estágio 5, diagnosticada desde os três anos, constatada ausência de diálise peritoneal por 36 horas, paciente teve início com quadro de dispneia a médios esforços, procurou serviço e foi de alta. Após um dia evoluiu para pioroa do quadro respiratório, procurou atendimento e foi encaminhada para Dourados (MS), porém em 15 de junho foi encaminhada para UTI, após três dias recebeu alta hospitalar. Apresentou uma variação de eritrócito 2,91 ± 0,2560 milhões/mm³, hemoglobina 9,36 ± 0,911 g/dL, hematócrito 26,1 ± 1,7251% durante o período pesquisado. Os principais diagnósticos de enfermagem foram: proteção ineficaz caracterizada por deficiência na imunidade caraterizada por distúrbios imunológicos, regime de tratamento, extremos de idade e agentes farmacológicos; risco de desequilíbrio eletrolítico relacionado a disfunção renal e regime de tratamento; volume de líquidos excessivo caracterizado por oligúria, ganho de peso em curto período e edema relacionado a mecanismo regulador comprometido; débito cardíaco diminuído caracterizado por edema, ganho de peso e oligúria; risco de perfusão renal ineficaz relacionado a doença renal, extremos de idade, regime de tratamento e sexo feminino; síndrome do estresse por mudança caracterizada por ansiedade, insegurança, isolamento, retraimento relacionado ao estado de saúde comprometido e mudança de um ambiente para outro; risco de infecção relacionado a enfermidade crônica e procedimento invasivo. **Conclusão**: Após alta, a paciente manteve acompanhamento no serviço ambulatorial de nefrologia.

135 HEMOLYSIS AND COAGULATION MARKERS IN SICKLE CELL ANEMIA PATIENTS WITH AND WITHOUT HYDROXYUREA THERAPY

Tonassé WV[a], Chénou F[a], Domingos IF[b], Batista THC[b], Santana RM[b], Araújo AS[c], Bezerra MAC[b], Costa FF[d], Sonati MF[a], Santos MNND[a]

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

Background: Intravascular hemolysis (IH) with the release of hemoglobin (Hb) contained in erythrocytes is an important mediator in Sickle cell anemia (SCA). Plasma Hb (pHb) and its heme component have been found to trigger specific pathophysiologies and clinical manifestations, such as acute and chronic vascular disease, inflammation, abnormal endothelial activation, vasoocclusion, thrombosis, stroke and renal impairment, all associated with adverse clinical outcomes in patients with hemolysis. However, the role of intravascular hemolysis (IH) on hemostatic alterations remains unclear. **Aims:** This study aimed to evaluate the relation between plasmatic levels of hemolysis and hypercoagulability markers in Brazilian patients with SCA hydroxyurea-naïve and SCA patients on hydroxyurea therapy. **Patients and methods:** A total of 62 adults (19 – 42 years) SCA patients: 32 hydroxyurea-naïve (HbSS) and 30 on hydroxyurea therapy (HbSS-HU) were included in the study, all in steady state, followed in Pernambuco´s Blood Center Hemope. The Hb profile was investigated by high-performance liquid chromatography. Levels of pHb and Lactate Dehydrogenase (LDH), as IH markers, were measured by enzyme-linked immunoassay and Cobas C501 analyzer, respectively. Hypercoagulation markers such as D-dimer and fibrinogen levels were quantified using Dade Thrombin Reagent Multifibren®U and immunoturbidimetric assay Innovance D-DIMER in Sysmex®CA-1500. Data were analyzed with GraphPad Prism 6 and SPSS v23 and significance set at P 0.05. Correlation coefficients (r) and P values are based on Spearman correlation test. Mann-Whitney U test was used to compare data between HbSS and HbSS-HU groups. **Results:** The study findings suggest that there is a significant positive correlation between pHb and LDH (r = 0.396, p = 0.030) and a negative correlation between both pHb, LDH and fibrinogen in HbSS patients. [r = -0.377 (p = 0.036) and r = -0.405 (p = 0.032) respectively]. In addition, HbSS patients had higher hemolysis rate in comparison to HbSS-HU patients as evidenced by pHb levels (3.29 mg/dL vs 1.59 mg/dL, p_{pHb} = 0.003) and LDH levels (644.0 U/L vs 426.5 U/L, p_{LDH} = 0.05). Similarly, D-dimer levels were higher in HbSS when compared to HbSS-HU patients (2144 ng/mL vs 1496 ng/mL, p = 0.045). Although, there was no statistically significant difference between fibrinogen levels in HbSS patients and HbSS-HU patients (Median: 238,8 mg/dL and 279.8 mg/dL, p = 0.06). **Conclusions:** Overall, higher IH rate was associated with more activation of coagulation in SCA patients and fibrinogen consumption, suggesting an important role of the pHb in the activation process of coagulation in this disease. Hydroxyurea therapy is associated with a reduction in the IH and hypercoagulation state in SCA patients, suggesting a new clinical benefit for the use of hydroxyurea in SCA patients.

Keywords: Sickle cell anemia; Hemolysis; hypercoagulability; Hydroxyurea.
Finacial support: FAPESP (2014/00984-3)/CNPq/CAPES/ FAEPEX.

136 USO DE SEQUENCIAMENTO DE EXOMA TOTAL PARA ELUCIDAÇÃO DE NOVA VARIANTE CAUSADORA DE ANEMIA HEMOLÍTICA HEREDITÁRIA

Toni IM[a], Leonardo DP[a], Albuquerque DM[a], Costa FF[a], Fertrin KY[a,b]

[a] *Laboratório de Hemoglobina e Genoma, Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Division of Hematology, University of Washington, Seattle, EUA*

Introdução: Anemias hemolíticas hereditárias por alterações nas proteínas da membrana eritrocitária frequentemente representam um desafio diagnóstico. A investigação tradicional com análise morfológica do sangue periférico associada a curva de fragilidade osmótica nem sempre confirma o diagnóstico etiológico e a ectacitometria é pouco disponível. Com a evolução das plataformas de sequenciamento de DNA em grande escala, sua aplicação para diagnósticos clínicos se tornou mais acessível. Investigamos um paciente masculino de 43 anos que, na infância, recebeu diagnóstico de talassemia beta intermediária e foi tratado com transfusão crônica por 10 anos. Apresentava úlcera de perna recorrente, anemia leve (Hb 12,2 g/dL, VCM 79,9 fl), reticulocitose > 20% com presença de esferócitos, ovalócitos e dacriócitos no esfregaço, bilirrubina total de 13 mg/dL (indireta 12,1 mg/dL), foi submetido a uma colecistectomia havia seis anos. Sobrecarga de ferro hepática leve foi confirmada por ressonância magnética. A eletroforese de hemoglobina descartou talassemia e a curva de fragilidade osmótica e eletroforese de proteínas de membrana eritrocitária foram inconclusivas, foi feito sequenciamento de exoma total. **Objetivo**: Determinar as bases genéticas associadas a um fenótipo incomum de anemia hemolítica através do sequenciamento exômico (*whole exome sequencing* – WES) com técnicas de alto desempenho. **Material e métodos**: DNA genômico total foi obtido de leucócitos de amostras de sangue periférico com técnica do fenol-clorofórmio. O enriquecimento das sequências foi feito com o kit *Agilent Sureselect Target Enrichment*, de acordo com protocolo do fabricante, e a biblioteca foi sequenciada na plataforma HiSeq 2000/2500. O alinhamento e a montagem dos *reads* foi feito com os *softwares* BWA

(*Burrows-Wheeler Alignment Tool* – 0.7.12) e *Picard Toolkit* (v1.130) e a identificação de variantes e sua anotação foram feitos com GATK (*Genome Analysis Toolkit* – v3.4.0) e SnpEff (v4.1g). **Resultados**: A montagem das sequências gerou 8,45.10^7 *reads*, com uma cobertura dos alvos de 82x, e 83.500 polimorfismos em relação à referência GRCh37. Encontrou-se genótipo homozigoto UGT1A1 (TA)7 homozigoto (rs34983651) compatível com síndrome de Gilbert e foram selecionadas 1.800 variantes com frequência < 3% no 1000G Project e com pelo menos 10 fragmentos representativos. Apenas duas correspondiam a proteínas de membrana eritrocitária, com achado em heterozigose de uma duplicação de quatro bases no gene da anquirina (ANK c.660_663dupCACG), que gera um *frameshift* no sexto éxon. **Discussão**: Esferocitoses hereditárias apresentam herança autossômica dominante em 75% dos casos, com mutações na espectrina ou banda 3, a maioria dos casos recessivos é causada por mutações missense ou em regiões promotoras. No caso investigado, não havia história familiar de anemia e o quadro de icterícia foi exacerbado pela co-herança com síndrome de Gilbert. **Conclusão**: Identificou-se uma nova variante causadora de anemia hemolítica hereditária, o que permitiu diagnóstico etiológico e aconselhamento genético. O uso de WES associada a protocolos de filtragem dos dados baseados nas hipóteses mais prováveis tem grande utilidade para se determinar a provável etiologia genética de casos inconclusivos desse tipo de anemia.

137 NOVO COMPOSTO É CAPAZ DE DIMINUIR A PRODUÇÃO DE TNF-α E A ADESÃO DE NEUTRÓFILOS DE INDIVÍDUOS CONTROLE E PACIENTES COM HEMOGLOBINOPATIA SC *IN VITRO*

Souza CM[a], Lanaro C[a], Melo TR[b], Saad STO[a], Santos JLD[b], Costa FF[a]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade do Estado de São Paulo (UNESP), Araraquara, SP, Brasil*

Introdução: O estado inflamatório crônico observado na anemia falciforme envolve processos multifatoriais relacionados à diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico, dano endotelial, aumento da produção de citocinas inflamatórias por meio de células endoteliais e de outros tipos celulares ativados e aumento da expressão de moléculas de adesão na superfície de neutrófilos, células endoteliais, plaquetas e hemácias, que permitem a interação célula-célula e a adesão ao endotélio, facilitam o surgimento de processos vaso-oclusivos. Sólidas evidências sugerem que o aumento significativo dos níveis de hemoglobina fetal (HbF) proporciona uma melhoria no quadro clínico da doença. Atualmente, poucos medicamentos são aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da anemia falciforme, dentre eles a hidroxiureia, cujo mecanismo de ação baseia-se na capacidade desse fármaco de aumentar os níveis de HbF e, dessa forma, reduzir as complicações clínicas da doença. No entanto, muitos pacientes não respondem a essa terapia medicamentosa. Novos fármacos têm sido estudados com o intuito de oferecer novas opções para o tratamento da AF, com o objetivo de não só induzir HbF, mas também efeitos anti-inflamatórios. A talidomida, droga muito usada na década de 1950, é conhecida por sua potente atividade anti-TNF-α e passou a ser explorada nos últimos anos. Os derivados furoxânicos são estruturas conhecidas por seu potencial doador de NO, substância que, dentre outros efeitos, é capaz de diminuir as propriedades adesivas de neutrófilos quando esses são ativados. **Objetivo**: Avaliar a junção de dois efeitos, atividade anti-inflamatória e diminuição da adesão de neutrófilos numa mesma molécula. **Material e métodos**: Através da hibridização molecular, a ftalimida (grupo farmacofórico da talidomida) foi associada a um derivado furoxânico e o híbrido foi denominado SCD2013.1. Ensaios de viabilidade foram feitos antes do início dos experimentos para identificar as concentrações ideais a serem testadas. **Resultados**: O composto SCD2013.1 foi capaz de diminuir a adesão de neutrófilos controle (***$p < 0{,}0021$, n = 10) e de pacientes com hemoglobinopatia SC (***$p < 0{,}0001$, n = 9) à fibronectina *in vitro*. A hidroxiureia foi testada na concentração de 500μM. No entanto, diminuiu significativamente a adesão de neutrófilos apenas nos indivíduos controle ($p < 0{,}05$ n = 5). Além da diminuição da adesão de neutrófilos, o composto SCD2013.1 demonstrou atividade anti-inflamatória e diminuiu a produção de TNF- no sobrenadante de culturas de monócitos de indivíduos controle estimulados com LPS (1μM e 2,5μM ***$p < 0{,}0001$, n = 5). As duas estruturas mantiveram-se estáveis numa mesma molécula e os dois efeitos desejados, tanto de diminuição da adesão de neutrófilos quanto de atividade anti-inflamatória, foram obtidos. **Discussão**: A atividade anti-inflamatória da Ftalimida pode ter sido potencializada pela presença do doador de óxido nítrico. No entanto, novos experimentos são necessários para definir o exato mecanismo pelo qual o novo híbrido age. **Conclusão**: O híbrido SCD2013.1 demonstrou um possível efeito terapêutico que pode contribuir para reduzir o estado inflamatório crônico observado na anemia falciforme ou eventualmente em outras doenças inflamatórias.

138 IDENTIFICAÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE ESQUIZÓCITOS EM ESFREGAÇOS DE SANGUE PERIFÉRICO POR MICROSCOPIA DIGITAL

Neto ANA, Fenzi DDA, Miura TES, Takihi IY, Oliveira RL, Tyszczenko MP, Paula PZA, Chauffaille ML, Goncalves MV, Sandes AF

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: Os esquizócitos são células fragmentadas do sangue periférico caracterizadas por trauma mecânico na microvasculatura decorrentes principalmente das anemias hemolíticas microangiopáticas, como púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e síndrome hemolítica-urêmica (SHU). A detecção em análise de esfregaço é de vital importância para diagnóstico e conduta clínica, uma vez que são doenças com potencial risco de vida. Em nosso laboratório, os esquizócitos são relatados semiquantitativamente após avaliação microscópica manual em aumento de 100x: "raros" para a identificação de duas células a cada dois campos, "alguns" para a identificação de 3-7 células e "numerosos para > 7 células a cada dois campos. Recentemente, análise da série vermelha por microscopia digital encontra-se disponível (*CellaVision Advanced Red Blood Cell Software*). **Objetivo**: Avaliar a identificação e quantificação de esquizócitos por microscopia digital, uma vez que com o uso dessa ferramenta a análise morfológica pode ser mais refinada, resultar em um diagnóstico mais rápido e preciso. **Material e métodos**: Foram avaliados 103 esfregaços de sangue periférico obtidos de amostras coletadas em tubos EDTA, preparados e corados a partir do SP-10 (Sysmex) com May-Grunwald Giemsa. Desses, 31 casos não apresentavam esquizócitos pela microscopia manual, 57 apresentavam raros esquizócitos, 12 alguns e dois numerosos esquizócitos. A análise digital foi feita através de pré-caracterização no novo módulo de análise avançada da série vermelha (CellaVision DM9600). Valores de corte para definição de negativo (ausência de anormalidade) e positivo (presença de anormalidade) foram definidos pela análise manual dos 31 casos normais, o ponto de corte foi definido como média + dois desvios-padrão. Sensibilidade e especificidade foram calculados para os diferentes pontos de corte. **Resultados**: A caracterização da presença ou ausência de esquizócitos em esfregaço sanguíneo obteve resultados satisfatórios entre as quantificações manual e digital. Nos casos com ausência de esquizócitos pela microscopia manual, o número médio de esquizócitos por microscopia digital foi de 0,53% ± 0,86, com ponto de corte anormal estabelecido como 2,25%. Em casos com raros esquizócitos, a porcentagem de esquizócitos detectados digitalmente foi de 1,98% ± 1,53 e em casos com alguns esquizócitos, a porcentagem de esquizócitos foi de 5,6% ± 1,54. Embora apenas dois casos com numerosos esquizócitos tenham sido avaliados, o número de esquizócitos quantificados digitalmente foi de 9,9% e 12,1%. A sensibilidade e a especificidade para identificação de esquizócitos foram de 48,57% e 93,55%, respectivamente. Ao se analisarem apenas casos com alguns e numerosos esquizócitos, a sensibilidade da microscopia digital subiu para 100%. **Conclusão**: A identificação de esquizócitos por microscopia digital (na fase de pré-classificação) apresenta uma boa correlação com a microscopia manual, especialmente em casos com alguns e numerosos esquizócitos, auxilia o morfologista durante a avaliação do esfregaço de sangue periférico. Após a análise e reclassificação dos esquizócitos por um observador, a microscopia digital permite a liberação da porcentagem de esquizócitos nos hemogramas, é um parâmetro objetivo potencial para a avaliação diagnóstica e de gravidade de pacientes com anemias microangiopáticas, além de ser útil para o monitoramento de resposta durante plasmaférese terapêutica.

139 A JORNADA DO PACIENTE COM TALASSEMIA BETA NO BRASIL: PERCEPÇÕES DO TRATAMENTO

Lobo TC, Martins DP, Molina JA, Melo NVM, Steagall MEA, Loggetto SR

Associação Brasileira de Talassemia, Brasil

Objetivo: Descrever a jornada do paciente com talassemia beta no Brasil. **Material e métodos**: Estudo observacional, analítico e transversal feito entre março e junho de 2018 com 197 pacientes com talassemia beta cadastrados voluntariamente no banco de dados, selecionados por amostragem aleatória simples. **Resultados**: Dados demográficos: 62% mulheres; distribuição geográfica Sudeste 62%, Sul 15%, Nordeste 14%, Centro-Oeste 6%, Norte 3%; 81% e 28% com diagnóstico de talassemia maior e intermediária, respectivamente, antes de dois anos; 69% talassemia maior; 75% acima de 18 anos na entrevista. Tratamento: 96% consulta regular com hematologista; 54% fazem exames laboratoriais no serviço privado; 3% somente transfusão de hemácias, 8% somente quelante de ferro (Fe), 77% transfusão de hemácias e quelante de Fe e 12% não transfundem nem usam quelante de Fe. Dos que transfundem (n = 155), 77% estão no serviço público, 46% transfundem a cada 20 dias e 33% a cada 28 dias; 57% mantêm hemoglobina pré-transfusional acima de 9 g/dL; 38% residem a mais de 50 km do centro de transfusão; 30% esperam mais de sete horas pelo preparo da transfusão; 46% tiveram alguma dificuldade com a transfusão (22% falta de sangue, 11% dificuldade para agendar a transfusão). Dos 164 pacientes com quelante de Fe, 1% usa Deferiprona (DFP) + Deferoxamina (DFO) + Deferasirox (DFX); 4% DFP + DFX; 17% DFP; 20% DFO; 57% DFX e 2% não têm certeza; 92% retiram a medicação no serviço público; 31% relataram falta de algum quelante de Fe nos seis meses antecedentes à pesquisa; 6% usam hidroxiureia. Como problemas sociais investigados, 19% relataram preconceito e 18% dificuldade de socializar; 14% recebem algum benefício social do governo. **Discussão**: Os achados mostram distribuição geográfica semelhante à publicada pelo Ministério da Saúde. Observamos alguns indicadores da necessidade de melhorias na gestão de saúde para o atendimento: longa espera pelo preparo do sangue, falta de sangue em algum momento e interrupção da terapia quelante por falta de medicação. É necessária educação médica para o diagnóstico tardio da talassemia intermediária e melhorar o nível da Hb pré-transfusional. Possível distorção no sistema de saúde é o fato de os pacientes que transfundem no serviço privado pegarem quelantes no serviço público. **Conclusão**: As terapias transfusional e de quelação de ferro são oferecidas no Brasil, porém é preciso manter educação médica e trabalhar políticas públicas para melhorar o atendimento.

140 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS SNPS E HAPLÓTIPOS DO GENE BCL11A E OS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA FETAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME DE CAMPINAS (SP)

Gomez SML[a], Albuquerque DM[a], Lanaro C[a], Fertrin KY[a,b], Leonardo FC[a], Conran N[a], Costa FF[a]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *University of Washington Division Hematology, Seattle, EUA*

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária crônica considerada um importante problema de saúde pública no Brasil. Embora clinicamente variável e modulada por vários fatores, é relatado que os níveis aumentados de hemoglobina fetal (HbF) podem amenizar os sintomas e as consequências da doença e fornecer benefício clínico para os portadores dessa doença. Polimorfismos do gene BCL11A foram identificados como fortemente associados aos níveis aumentados de HbF, podem ser usados como indicadores de prognóstico. **Objetivo**: Avaliar alguns SNPs do gene BCL11A relacionados ao aumento dos níveis de HbF em pacientes com AF acompanhados no Hemocentro de Campinas e verificar a associação entre esses SNPs e haplótipos do gene BCL11A aos níveis de HbF e complicações clínicas nesses pacientes. **Material e métodos**: Foram incluídos no estudo 18 SNPs do gene BCL11A (ensaios TaqMan, Thermo Scientific): rs4671393, rs11886868, rs766432, rs1427407, rs10189857, rs7599488, rs7569946, rs7606173, rs6706648, rs7557939, rs10195871, rs6738440, rs6709302, rs6732518, rs10184550, rs12477097, rs13019832 e rs6545816, avaliados em 88 pacientes homozigotos para HbS. Uma amostragem aleatória de 10% do coorte e 11 SNPs selecionados foram usados para a confirmação dos genótipos por sequenciamento. Análise estatística: de maneira geral, foi feita uma análise exploratória dos dados. A comparação entre os grupos foi feita através de regressão logística, com ajuste para gênero e idade dos pacientes. Os SNPs em Equilíbrio de Hardy-Weinberg (EHW) foram submetidos à análise Anova para avaliar as associações com níveis de HbF. O algoritmo EM do pacote haplo.stats foi usado para encontrar os haplótipos do gene BCL11A. O modelo de regressão linear múltiplo foi usado para avaliar a influência conjunta dos haplótipos na HbF. Os desequilíbrios de ligação (LD) entre os SNPs foram avaliados pelo programa HaploView para identificar as correlações que existe entre os SNPs. O teste qui-quadrado foi usado para identificar associações entre os SNPs, as manifestações clínicas e os níveis de HbF. **Resultados**: Sete SNPs (rs7606173, rs7557939, rs10195871, rs11886868, rs766432, rs1427407 e rs6732518) foram significativamente associados aos níveis de HbF ($p \leq 0,05$) e possibilitaram o reconhecimento do haplótipo GAGTAGT associado aos menores níveis de HbF. A análise de associação dos polimorfismos do BCL11A e os dados clínicos dos pacientes permitiram destacar apenas o rs7606173 associado à Úlcera de Membros Inferiores (UMI) (p valor < 0,001) e o rs7569946 com osteoporose p valor < 0,001). O alelo C de rs7606173 e o alelo G de rs7569946 foram associados ao maior risco de desenvolver as complicações identificadas, com OR respectivos de 3,38 e 4,12. **Conclusão**: Este estudo confirmou a associação dos SNPs e haplótipos do gene BCL11A aos níveis de HbF em pacientes com AF e é o primeiro trabalho que estabeleceu associação entre SNPs de BCL11 A e UMI e osteoporose em pacientes com AF.

Palavras-chave: Anemia falciforme; Polimorfismos; Haplótipos; BCL11A; HbF.

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

141 UTILIZAÇÃO DA ANÁLISE MINERATÓRIA DE DADOS PARA A ESTIMAÇÃO DOS INTERVALOS DE REFERÊNCIA DOS PARÂMETROS HEMOGLOBINA A, A2 E FETAL DOS EQUIPAMENTOS AUTOMATIZADOS DE ELETROFORESE CAPILAR E CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTO DESEMPENHO

Dias AC, Barbosa AL, Martins GR, Furtado FM, Fonseca SF, Neves KDF

Sabin Medicina Diagnóstica, Brasil

Introdução: A literatura principal recomenda o uso de pelo menos dois métodos para a pesquisa de hemoglobinas (Hb) variantes mais comuns. **Objetivo:** Usar a técnica de mineração de dados para estimar os intervalos de referência (IR) dos parâmetros HbA, HbA2 e HbF nos métodos eletroforese capilar (equipamento Capillarys-Sebia) e HPLC (equipamento D10-Biorad) e harmonizar a interpretação dos resultados obtidos pelos dois métodos após a internalização do método HPLC. **Material e métodos:** 1ª Etapa - Obtenção dos "dados brutos" no Sistema Informatizado Laboratorial: 55.888 resultados do exame eletroforese de hemoglobinas por capilaridade, ambos os sexos, de 0-99 anos de 2014 a 2017; 2ª Etapa - Pré-processamento dos "dados brutos": os IRs usados como referência comparativa (RC) foram os praticados pela Mayo Clinic que são estratificados por idade. Usamos a mesma estratificação etária para aplicar os critérios de inclusão e exclusão, que são: cada paciente contribuiu com apenas um resultado, excluir pacientes com Hb variantes e/ou de unidade de coleta hospitalar ou nefrológica; 3ª Etapa - Mineração dos "dados pré-processados": usar o Gráfico Ogiva, Histrograma, Box-Plot/Teste de Tukey para identificar e remover *outliers*; 4ª Etapa - Determinação dos IRs dos "dados remanescentes": usamos os métodos paramétrico, não paramétrico e robusto, conforme a distribuição dos dados e o tamanho amostral, calculamos o IC90% para cada limite de referência. Fizemos a comparação entre

os métodos com 91 amostras e aplicamos o teste kappa para avaliar a interpretação qualitativa com base nos IRs estimados pela mineração de dados. Se k < 0,85, fazer a transferência dos IRs por regressão; 5ª Etapa - Critérios para a validação dos IRs determinados para cada estrato etário: *outliers* < 10%; e limite da RC deve estar contido no IC90% estimado na 4ª Etapa; ou no máximo 6% dos resultados podem estar fora dos intervalos da RC e a diferença entre os resultados acima ou abaixo dos intervalos da RC deve ser menor do que 3%. **Resultados:** Foram excluídos 277 *outliers*. Os IRs foram estimados e validados para o método eletroforese capilar. O estudo de comparação entre métodos indicou baixa concordância qualitativa, considerou-se a interpretação com base nos IRs estimados, apenas para os resultados HbA2 (k = 0,50). Portanto, foi necessário transferir por regressão os IRs da HbA2 pelo método CE para obtermos k = 0,88. **Discussão:** A concentração de Hb A2 é aumentada na maioria dos portadores de -talassemia e a quantificação correta de Hb A 2 é essencial para o diagnóstico de rotina do traço β-talassêmico. A estimação dos IRs dos parâmetros HbA, HbA2 e HbF e a transferência dos IRs entre os métodos permite a equivalência de interpretações dos resultados para os métodos eletroforese capilar e HPLC. C**onclusão:** A pesquisa de Hb variantes passa a ser feita por dois métodos diferentes. O cliente escolhe o método principal e o secundário para a pesquisa de Hb variantes. Uma "Nota" no laudo informa sobre a zona cinza para HbA2 entre 3,2 e 3,8% que sinaliza a importância da avaliação bioquímica do ferro e dos estudos de biologia molecular frente à investigação de beta talassemia em heterozigose, contribui na prospectiva da presença de traço β-talassêmico, a fim de identificar casais com risco de ter um filho com β-talassemia maior.

142 AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DE EXERCÍCIOS TERAPÊUTICOS DOMICILIARES EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Zanoni CT, Galvão F, Maria RM, Ricciardi JB, Junior AC, Saad STO

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

Introdução: A doença falciforme é uma doença genética que resulta em falcização das hemácias, desencadeia fenômenos de vaso-oclusão, episódios de dor e lesão de órgãos. O comprometimento ósseo é a manifestação clínica mais comum na doença falciforme, tanto nos quadros agudos quanto nas crises vaso-oclusivas dolorosas, pode causar deficiências crônicas e progressivas, como a necrose avascular. Raros são os estudos encontrados na literatura sobre a atuação da fisioterapia como recurso capaz de prevenir e tratar as disfunções do aparelho locomotor presentes nos indivíduos portadores de doença falciforme (DF). **Objetivo**: Avaliar as respostas ao exercício terapêutico por meio da prática diária de exercícios terapêuticos domiciliares, fazer um *follow-up* de três meses, em comparação com um grupo controle. **Material e métodos**: Para isso, foi desenvolvido um manual de orientações para exercícios domiciliares para portadores de DF. A pesquisa teve início com a avaliação dos pacientes, no Ambulatório de Hemoglobinopatias do Hemocentro da Unicamp. A avaliação foi constituída de questionários funcionais para coluna lombar: Questionário de Incapacidade Roland Morris (QIRM), Índice de Incapacidade de Oswestry e *Start Back Screening Tool*-Brasil (SBST), questionário para avaliação da dor (escala visual analógica de dor – EVA), avaliação da amplitude de movimento articular (ADM) de flexão e extensão do tronco através de eletrogoniometria por fibra óptica e avaliação da força muscular (FM) de flexores e extensores de tronco através de célula de carga. Após as avaliações, os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo Intervenção (GI) e Grupo Controle (GC). Os pacientes do GI foram orientados quanto à feitura dos exercícios terapêuticos domiciliares e receberam o manual de orientações e uma agenda para registro das atividades. O protocolo consistiu em exercícios domiciliares diários, que deveriam ser feitos de acordo com o manual de orientações. A duração total do programa foi de três meses. Após três meses (12 semanas) da primeira avaliação foi feita a avaliação final, conforme o protocolo descrito anteriormente. Os voluntários do GC apenas participaram das avaliações, conforme descrito anteriormente. A amostra final foi constituída por 33 voluntários. O GI foi composto por 18 voluntários com mediana de 44 (28-58) anos. O GC foi composto por 15 voluntários com mediana de 42 (19-58) anos. Após a intervenção, os voluntários foram reavaliados para comparação dos resultados pré e pós-intervenção. Para a análise estatística foi usado o teste de Wilcoxon. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$). **Resultados**: A comparação de medidas numéricas entre os dois grupos ao longo do tempo mostrou diferença estatisticamente significativa após a intervenção no GI para as variáveis: EVA ($p = 0,0137$), QIRM ($p = 0,0001$), FM de flexão do tronco ($p = 0,0005$) e FM de extensão de tronco ($p = 0,0066$). As variáveis Índice de Oswestry, SBST e ADM de flexão e extensão do tronco não apresentaram diferença estatisticamente significativa. **Conclusão**: No conjunto, esses resultados sugerem que a prática diária de exercícios domiciliares pelo período de três meses parece melhorar a capacidade funcional através de uma melhoria da dor e fortalecimento muscular em portadores de doença falciforme.

143 RETROSPECTIVE REVIEW OF 158 PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA BRAZILIAN PATIENTS

Azambuja AP, Bittencourt MA, Oliveira MM, Silva NT, Justus JLP, Medeiros LA, Malvezzi M

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

Background: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is an acquired chronic hemolytic anemia, which often manifests with peripheral blood cytopenias and thrombosis. The clinical course of the disease is highly variable. **Aims:** To evaluate the laboratory, clinical presentation and longterm outcomes of 158 Brazilian patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) clone with or without aplastic anemia (AA). **Methods:** PNH flow cytometry testing was performed in 811 patients referred to our hospital from December 1999 to December 2017. A total of 171 (21.1%) were considered PNH clone present (more than 0.1%). Thirteen patients were excluded from analysis due to lack of available clinical data (7) or PNH clone not confirmed (6). We retrospectively reviewed 158 PNH cases and assessed clinical presentation, treatment, laboratory data at diagnosis and PNH clone size. **Results:** 83M/75F, median age 26.6 years (5.6–71.2) at aplasia diagnosis. Patients were divided into two subcategories: 64 hemolytic patients: classic PNH (20 patients) and hemolytic PNH with bone marrow hypoplasia (44 patients) were considered together; 94 subclinical PNH patients (sc-PNH): patients with acquired bone marrow failure disorder (ABMFD) 90 aplastic anemia (AA) and 4 myelodysplastic syndrome (MDS). Hemoglobinuria as the initial symptomatic manifestation was seen in 35 (22.1%) patients and thrombosis in 20 (12.6%). Hypocellular bone marrow (< 40%) was observed in 87.3% (138 patients). The hemolytic group of patients had higher LDH levels, total bilirubin and absolute reticulocyte count. All hemolytic group patients had neutrophils PNH clones higher than 10%, being 43 (67%) more than 50% clone size. In the sc-PNH group 20 patients had minor PNH population (< 1%), 45 had PNH clones between 1% and 10%, and 27 had between 10% and 50%. The median percentages in the sc-PNH group were 0.15% (0–54.1%) in erythrocytes and 3.0% (0.08–68.7%) in granulocytes; conversely, in the hemolytic group the medians were 21.3% (0–54.1%) and 72.0% (11.6–100%) respectively ($p < 0.01$). Regarding patients with thrombotic event the granulocytes PNH clone size was higher than 50% in 15/20 patients, with granulocytes PNH clone size median 92.0% (3.4%–100%) versus 12.1% (0.08%–99.9%) in non-thrombotic patients ($p < 0.01$). **Treatment:** As an ABMFD cohort, the majority of patients (116/158 – 73.4%) received cyclosporine A (CSA)-based immunosuppressive therapy with or without corticosteroids at any time of follow-up, and 11 (6.9%) of them received anti-human thymocyte immunoglobulin. Allogeneic stem cell transplantation was performed in 48 (40.6%) patients, the majority of which (39/48) with subclinical PNH. Eculizumab was started in 10 hemolytic patients. The median follow-up period was 74 months (1–330 months), with 80.4% of overall survival in 10 years. The main mortality cause in the sc-PNH group was sepsis (16/18 patients, 88.8%), and in the hemolytic group it was thrombosis (11/13 patients, 84.6%). One patient died from acute leukemia transformation. **Conclusion:** This is a retrospective review of a large PNH clone cohort over an 18-year period in a single institution that shows the differences between PNH with hemolytic form and ABMFD patients with a minor PNH clone. Our results support the observation that large PNH clones are associated with increased risk of thrombosis events, even in patients with bone marrow failure, whereas small PNH clones are associated with a non-hemolytic form of the disease.

144 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA DOENÇA FALCIFORME E ASSOCIAÇÃO COM MARCADORES DE HEMÓLISE NA HEMOGLOBINOPATIA SC

Cruz NRC[a], Oliveira NS[a], Brito AS[a], Ferreira FO[a], Ferreira FO[a], Valente-Frossard TNS[a], Pereira BM[a], Santos APP[b], Gomides AFF[a], Velloso-Rodrigues C[a]

[a] *Instituto Ciências da Vida, Núcleo de Apoio e Orientação em Genética e Nutrição, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Campus Governador Valadares, Governador Valadares, MG, Brasil*
[b] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A vitamina D (VitD) é essencial na homeostasia do cálcio e tem sido implicada nos mecanismos de diferenciação e proliferação celular e imunomodulação, um fator epigenético no controle de expressão gênica. Nas formas da doença falciforme (DF), anemia falciforme (HbSS) e hemoglobinopatia SC, é comum observar que a deficiência nutricional inclui baixos níveis de VitD. Características da DF podem contribuir para esse fenômeno: diminuição do apetite, incapacidade de absorver nutrientes devido a danos na mucosa intestinal, bem como aumento da taxa metabólica basal e maiores demandas nutricionais para sustentar a função fisiológica normal. **Objetivo**: Avaliar associação entre os níveis de VitD com os marcadores de hemólise lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina total (BT) e indireta (BI). **Material e métodos**: Amostras de sangue venoso de pacientes com DF acompanhados no Hemocentro Regional de Governador Valadares (MG) foram coletadas em tubos com gel separador, com ativador de coagulação. No soro, imediatamente separado por centrifugação, foram dosados o calcidiol (25(OH)D) pelo método de imunoturdimetria e a LDH por método enzimático colorimétrico. Os níveis de BT e bilirrubina direta (BD) foram determinados diretamente por método de Sims/Horn. A BI foi definida pela diferença entre BT e BD. Os níveis de VitD foram dicotomizados nos grupos suficiência (VitD/S 20 ng/mL) e deficiência (VitD/D < 20 ng/mL). O teste de Mann-Whitney foi usado para verificar associação entre os valores de LDH, BT e BI nos grupos VitD/S e VitD/D e o teste qui-quadrado aplicado para verificar diferença entre os grupos HbSC e HbSS em relação à prevalência de deficiência de VitD. Usou-se o programa SPSS versão 22.0 e adotou-se o valor de $p < 0,05$. **Resultados**: Avaliaram-se 96 pacientes com DF entre 2016 e 2018, genótipo HbSS (58,3%) e HbSC (41,7%), com média de 11,5 anos (seis a 17), 57,3% meninos. O nível médio de VitD foi de 23,19 ng/mL ± 6,86. Foram classificados como VitD/D 69,8% dos indivíduos, 79,3% HbSS e 20,7% HbSC ($p = 0,007$). O grupo VitD/D apresentou maiores níveis de BT ($p = 0,02$) e BI ($p = 0,01$) enquanto a LDH ficou próxima ao limiar de significância ($p = 0,052$). Análise de acordo com o diagnóstico mostrou que pacientes HbSC com VitD/D apresentaram maiores níveis de BT ($p = 0,005$) e BI ($p = 0,005$). Nos indivíduos com anemia falciforme tais associações não foram significativas. **Discussão**: O nível de deficiência de VitD pode estar relacionado à gravidade da DF devido à maior prevalência nos pacientes HbSS. Embora houvesse menor número de pacientes HbSC no grupo Vit/D, se comparado com o grupo HbSS, destaca-se que somente nesses a deficiência da VitD foi associada ao grau de hemólise. O uso de hidroxiureia, droga que reduz a hemólise, no grupo HbSC foi menor (9%) do que no grupo HbSS (50%), o que poderia favorecer a associação significativa dos marcadores de hemólise com VitD/D. Baixos níveis de VitD e altos níveis de bilirrubina estão relacionados a vaso-oclusão e hemólise, respectivamente, dois índices importantes da patogênese da DF. Será importante investigar se há associação com eventos clínicos nos indivíduos HbSC. **Conclusão**: Houve alta prevalência de deficiência de VitD nos participantes do estudo e nos pacientes HbSC essa insuficiência foi associada com níveis de marcadores de hemólise.

Apoio: Fapemig CDS-APQ-03522-13; Proex-UFJF e Propp-UFJF/2016/2017; CT-Infra/2013- Finep. Registro nos CEPs (UFJF e Hemominas): CAAE nº36767114.1.0000.5147.

145 DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA EM PACIENTE ASSINTOMÁTICO

Bonetti DF, Nadas GB, Mucillo GM, Maman MJC, Silva NC, Schmoeller RN, Ricci VH, Silveira VM

Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de um paciente assintomático portador de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), enfatizar os meios que chegaram ao diagnóstico e ao tratamento proposto. **Material e métodos**: Revisão de prontuário, de exames diagnósticos e da literatura. **Resultados**: AH, masculino, branco, 33 anos, admitido em fevereiro de 2017 no Hemocentro de Criciúma, Santa Catarina, por pancitopenia persistente verificada em 2013, sem diagnóstico definido. Paciente assintomático, relatou ser previamente hígido, sem história familiar conhecida. Exames laboratoriais prévios: imunofenotipagem de medula óssea (12/2013) mostrou alterações fenotípicas em granulócitos e monócitos; biópsia de medula óssea (07/2014) com medula hipercelular. Exames laboratoriais de fevereiro de 2017 revelaram hemoglobina 10,2 g/dL, VCM 90 fL, leucócitos 1.800/mm³ (segmentados 32%, eosinófilos 15%, linfócitos 28%), plaquetas 90.000/mm³, reticulócitos 3,8%, glicemia 80 mg/dL, creatinina sérica 0,9 mg/dL, TGO 20 U/L, TGP 22 U/L, bilirrubina total 1,3 mg/dL, bilirrubina indireta 1,1 mg/dL, FAN 1/160. O paciente apresentou esplenomegalia homogênea visualizada por ultrassonografia abdominal. Em abril de 2017, o anatomopatológico de medula óssea mostrou normocelularidade e alterações displásicas das séries granulocíticas e eritrocíticas e citometria de fluxo e indicou presença de clones de HPN em 49% de granulócitos, 42% de monócitos e 15% de eritrócitos. Paciente com uma irmã compatível em HLA I/II. **Discussão**: HPN é uma desordem rara. A incidência da doença clinicamente significativa é de um a 10 casos por milhão, a idade média de início é 30 anos. Muitos pacientes apresentam anemia hemolítica e sintomas associados, inclusive fadiga, icterícia e urina de coloração vermelha, rosa ou preta. Outra apresentação é trombose em localização atípica, como veias abdominais ou cerebrais. Os exames laboratoriais demonstram achados típicos de anemia hemolítica e achados associados a lesão orgânica por hemólise e/ou trombose. Outros testes laboratoriais podem demonstrar sinais de disfunção orgânica (renal e hepática, por exemplo). A citometria de fluxo é o melhor método para confirmar o diagnóstico. Pacientes com a doença clássica tipicamente têm uma grande porcentagem (40% a 99%) de granulócitos de HPN. Para pacientes com apresentação clássica, o transplante de células hematopoiéticas alogênicas e a inibição do complemento com Eculizumab são as únicas terapias estabelecidas. **Conclusão:** O paciente, apesar de assintomático, apresenta aumento de bilirrubinas, LDH elevado e ascendente e EQU que revelou hemoglobinúria, além de pancitopenia associada com reticulocitose. Dosagem sérica de creatinina e enzimas hepáticas normais, demonstraram que não há lesão renal ou hepática. O paciente pode ser enquadrado no diagnóstico de HPN clássica e a opção de tratamento inicial foi com Eculizumab. Paciente está no aguardo do medicamento.

146 FREQUÊNCIA DOS ANTÍGENOS HLA CLASSE I E II EM PACIENTES COM ANEMIA APLÁSTICA NA REGIÃO DE RIBEIRÃO PRETO (SP)

Santis JO, Deghaide NHS, Santos VT

Laboratório de HLA, Hemocentro de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: Anemia aplástica é uma doença rara e com alta taxa de mortalidade, caracterizada por pancitopenia no sangue periférico e hipoplasia ou aplasia medular. Ainda que uma grande variedade de causas já tenha sido identificada, 70% dos casos são considerados idiopáticos. Uma das terapêuticas mais indicadas é o transplante de medula óssea (TMO). Para que o transplante ocorra de forma segura, é avaliada a compatibilidade do gene HLA entre receptor e doador. **Objetivo**: Verificar o polimorfismo dos antígenos HLA classe I e II, em pacientes com anemia aplástica indicados para transplante de medula óssea, na região de Ribeirão Preto (SP). **Material e métodos**: Estudo observacional de tipificação HLA de pacientes com anemia aplástica, feito pelo Laboratório de HLA do Hemocentro de Ribeirão Preto, entre janeiro de 2009 e julho de 2018. **Resultados**: O grupo se constituiu de 141 pacientes com diagnóstico de anemia aplástica (AA), 83 do sexo masculino e 58 do feminino, entre dois e 71 anos (mediana = 23); 110 classificados como brancos, 14 pardos, nove negros, seis orientais e dois mulatos. Os alelos mais comuns encontrados foram: A*02 (29,1%), B*07 (9,3%), B*51 (9,3%), C*07 (28,6%),

DRB1*15 (18,6%), DQA1*01 (42%) e DQB1*03 (34,1%). **Discussão**: Embora a população brasileira seja altamente miscigenada, os resultados deste trabalho corroboram os achados na literatura. A frequência dos antígenos de histocompatibilidade foi similar à frequência de antígenos HLA relatada na população de indivíduos saudáveis da mesma região dos pacientes estudados.[1] Comparando com estudos feitos em outras regiões, observamos que os alelos HLA-A*02, B*07, DQB1*03 e C*07 foram frequentes em estudos da região de Barretos[2] e os alelos HLA-B*51, DRB1*15 e DQA1*01 foram frequentes em estudo da população do estado do Paraná.[3] **Conclusão**: O polimorfismo encontrado foi condizente com a frequência da região estudada e não apresentou prevalência discrepante da literatura. Com a ampla variedade de alelos tipificados, este estudo reforça a necessidade de pesquisa completa de compatibilidade antes do transplante.

Referências:

1. Donadi EA, Mauricio-da-Silva L, Paula-Santos CM, Silveira RD, Deghaide NHS, Ferraz AS, et al. Frequência dos antígenos de histocompatibilidade na população normal da região nordeste do estado de São Paulo Brasil. Medicina, Ribeirão Preto. 2000;33:19-26.
2. Campagnuolo DG, Cita RF, Colombo TE. Frequência dos alelos do sistema antígeno leucocitário humano em doadores e pacientes pré-transplante de medula óssea. Arq. Ciênc. Saúde. 2018;25:71-5.
3. Bardi MS, et al. HLA-A, B and DRB1 allele and haplotype frequencies in volunteer bone marrow donors from the north of Parana State. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34:25-30.

147 RELATO DE CASO: INFECÇÃO POR PARVOVÍRUS B19 EM INDIVÍDUO IMUNOCOMPROMETIDO

Carvalho AC, Gonalves LBJ, Junior NM

Divisão de Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar o caso clínico de uma paciente transplantada renal que desenvolveu uma aplasia da série vermelha pós-infecção por parvovírus B19 (PVB19), bem como enfatizar a importância do reconhecimento morfológico dessa patologia. **Material, métodos e resultados**: Paciente DFAR, 24 anos, feminina, transplantada renal em 02/2018. Na época apresentava hemoglobina (Hg): 7,7 g/dL-valor de referência (VR): 12 a 16 g/dL, VCM: 95,7 fL (VR:80 a 100fL); leucócitos: 6040/mm^3 e plaquetas: 190.000/mm^3. Evoluiu com melhoria da função renal, apresentouo queda na hemoglobina um mês após o transplante, chegou a Hg de 5,1 g/dL e reticulócitos (RET): 0,09%-2000/mm^3 (VR: 0,5-2,0%-20 a 100mil/mm^3). Feito mielograma que se apresentou normocelular, com intensa hipoplasia da série vermelha, com presença apenas por pequeno número de proeritroblastos gigantes. Feita a pesquisa do DNA do PVB19 por reação em cadeia da polimerase (PCR) que foi positiva. Tratada com infusão de imunoglobulinas e, após uma semana da infusão, o hemograma demonstrou Hg: 5,3 g/dL, RT: 3,24%-56.000/mm^3 e fração de reticulócitos imaturos (FRI): 34,3% (VR: 2,3-15,9%). Um mês depois Hg: 10,1 g/dL; RET: 0,09%-4.000/mm^3 e FRI: 8,9%. A partir dessa data voltou a apresentar queda da hemoglobina. O número de leucócitos e plaquetas sempre normal. O hemograma em 15/06/18 apresentou: Hg: 8,7 g/dL. Feita nova pesquisa de DNA de PVB19 por PCR que continuou positiva. **Discussão**: O PVB19 foi descrito em 1975 e reconhecido como agente etiológico do eritema infeccioso (5ª doença) em crianças. Tem distribuição mundial e a soroprevalência aumenta com a idade. Cerca de 70% dos adultos são soropositivos. As manifestações clínicas por infecção pelo PVB19 variam com o estado imunológico do hospedeiro. Esse vírus tem tropismo por células eritroides e seus precursores. Essas células apresentam um receptor para o PVB19 que é um glicoesfingolípide neutro chamado globoside (Gb4). Essa propensão para infectar e lisar células eritroides explica o desenvolvimento de aplasia da série vermelha em indivíduos infectados, principalmente em indivíduos imunocomprometidos. Em indivíduos saudáveis é uma doença autolimitada, anticorpos das classes IgM e IgG aparecem em 10-12 dias e duas semanas, respectivamente, após a infecção. A detecção do DNA do PVB19 por PCR é muito mais sensível e precede o aparecimento de anticorpos IgM, deve ser feita em pacientes imunocomprometidos, pois a sorologia pode ser negativa nesses pacientes. O exame de medula óssea revela normocelularidade, com aumento da relação G/E. Observam-se proeritroblastos gigantes e as formas mais maduras geralmente desaparecem. Em material de biópsia de medula óssea podem ser observadas inclusões nucleares eosinofílicas nos proeritroblastos gigantes com um halo claro central (*lantern cells*). A persistência da infecção pelo PV19 resulta em supressão crônica da eritropoese e causa anemia crônica (normocítica e normocrômica) hiporregenerativa. A paciente relatada é imunocomprometida e apresentou quadro de anemia severa pós-transplante renal, com morfologia de medula óssea sugestiva de infecção pelo PVB19 e confirmação por teste molecular. Foi tratada com infusão de imunoglobulinas, porém desenvolveu uma infecção crônica. **Conclusão**: A infeccção por PVB19 deve ser incluída no diagnóstico diferencial de anemia severa arregenerativa em indivíduos imunocomprometidos. O profissional do laboratório deve estar treinado para o seu reconhecimento morfológico.

148 INFLUÊNCIA DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE A FORÇA MUSCULAR RESPIRATÓRIA, TOLERÂNCIA AO EXERCÍCIO E FUNÇÃO PULMONAR EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME – RESULTADOS PRELIMINARES

Galvão F, Zanoni CT, Moreira MM, Paschoal IA, Saad STO

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

Introdução: As principais complicações da doença falciforme (DF) são as crises vaso-oclusivas, que, em relação ao aparelho respiratório, podem causar danos ao parênquima e à vasculatura, alterações espirométricas e dos músculos respiratórios e levar à fadiga muscular e redução na tolerância ao exercício (TE). **Objetivo**: Avaliar a influência do treinamento muscular inspiratório (TMI) sobre a força muscular respiratória (FMR), TE e prova de função pulmonar (PFP) em pacientes com DF. **Material e métodos**: Os pacientes foram divididos em dois grupos (grupo com carga verdadeira – GCV e grupo com carga falsa – GCF) e todos receberam um incentivador para TMI. A duração do programa de TMI foi de 18 semanas, com treinamentos diários de 10 minutos. A FMR foi avaliada por meio da aferição das pressões inspiratória e expiratória máximas (PImáx e PEmáx, respectivamente). Além disso, foi aplicado o teste de caminhada de seis minutos (TC6) e feita PFP. A carga do TMI foi de 60% da PImáx. **Resultados**: Foram avaliados quatro casos, divididos em dois casos por grupo (casos 1 e 2 do GCV e os casos 3 e 4 do GCF). **Resultados**: Caso 1 – Paciente do sexo masculino, 29 anos, hemoglobinopatia SC (HBSC), aumento na PImáx de 56,01%, passou de 97 cmH_2O (± 5,57) para 151,33 cm H_2O (± 6,65). A PEmáx elevou-se 40,80%, passou de 90,67 cmH_2O (± 3,61) para 127,67 (± 4,93). A distância percorrida no TC6 aumentou 29,46%. A PFP mostrou aumento de 3% no valor predito (VP) da capacidade vital forçada (CVF); o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) aumentou 4% no VP; o índice de Tiffeneau (VEF1/CVF) não sofreu alteração; e o pico de fluxo expiratório (PFE) ficou maior em 11% no VP. Caso 2 – Paciente do sexo masculino, 40 anos, anemia falciforme (AF), aumento na PImáx de 134,56%, passou de 54 cmH_2O (± 2,64) para 126,66 cm H_2O (± 6,65). A PEmáx aumentou 62,61%, passou de 84 cmH_2O (± 3,60) para 136,6 cm H_2O (± 5,03). A distância no TC6 aumentou 28,11%. A PFP, teve aumento de 1% no VP da CVF; o VEF1 reduziu 1% no VP; o VEF1/CVF reduziu 5% em relação ao VP; e o PFE aumentou 2% no VP. Caso 3 – Paciente do sexo masculino, 61 anos, HBSC, aumento de 92,31% na PImáx, elevou-se de 69,33 cmH_2O (± 4,50) para 133,33 cm H_2O (± 6,50). A PEmáx aumentou 151,69%, alterou-se de 59,33 cm H_2O (± 4,61) para 149,33 cm H_2O (± 6,11). A distância no TC6 aumentou 24,01%. A PFP não mostrou alterações nos valores preditos da CVF, VEF1 e VEF1/CVF; já o PFE aumentou 18% no VP. Caso 4 – Paciente do sexo feminino, 52 anos, AF, aumento de 45,23% na PImáx, elevou-se de 56 cm H_2O (± 3,00) para 81,33 cm H_2O (± 3,21) e a PEmáx reduziu 6,29%, alterou-se de 100,66 cm H_2O (± 2,51) para 94,33 cm H_2O (± 3,05). A distância no TC6 aumentou 9,38%. Na PFP houve redução de 2% no VP da CVF; o VEF1 reduziu 2% no VP; o VEF1/CVF aumentou 2% em relação ao VP; e o PFE aumentou 27% no VP. **Discussão**: Em ambos os grupos, o TMI parece favorecer um aumento da PImáx e PEmáx, apesar de o treinamento visar aos músculos inspiratórios. Além disso, TMI parece influenciar uma maior TE. A PFP parece não sofrer grande influência do TMI, exceto no PFE, que aumentou em mais de 10% na maioria dos pacientes avaliados. Porém, os resultados serão mais conclusivos após análise de uma amostra maior. **Conclusão**: O exercício respiratório, gerado pelo TMI, independentemente da presença de carga, mostrou-se benéfico para os pacientes estudados, levou a um aumento da FMR, da TE e do PFE.

149 CITOPENIA IDIOPÁTICA DE SIGNIFICADO INDETERMINADO PRECEDENDO APLASIA MEDULAR ADQUIRIDA GRAVE – COMO RECONHECER E LIDAR COM ESSA ENTIDADE NA PEDIATRIA – RELATO DE CASO

Jacob MBA, Luisi FAV, Pereira GW, Alves MTS, Sousa AVL

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relato de aplasia de medula óssea (MO), durante tratamento de recidiva de doença linfoproliferativa pós-transplante (PTLD) renal, após seguimento de citopenia idiopática de significado indeterminado (ICUS-PAN = *Idiophatic Cytopenia Undetermined Significance with Pancytopenia*) na infância. **Material e métodos**: Relato de caso com revisão do prontuário e da literatura. **Relato de caso**: GSAC, feminino, parda, 14 anos, natural de São Paulo (SP), pós-transplante renal, doador vivo, por doença policística aos dois anos. Admitida no IOP/Graacc/Unifesp, aos 12 anos com PTLD – Linfoma não Hodgkin (LNH) de grandes células, primário de abdome sem comprometimento medular. Fez uso de tacrolimus e azatioprina até o diagnóstico de PTLD. Sem histórico familiar de doenças onco-hematológicas. Recebeu Rituximab associado ao COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) de 13/04 a 29/06/16. Apresentou recidiva abdominal seis meses após o término do tratamento. Com o intuito de preservar o enxerto renal, iniciou Protocolo LNH II 85, porém na fase de manutenção, com altas doses de mercaptopurina e hidreia, apresentou citopenia refratária (plaquetopenia) não clonal, desde o fim de novembro/17, evoluiu para pancitopenia refratária a partir de janeiro/18. A paciente evoluiu dependente de hemocomponentes, em remissão clínica e radiológica do LNH. Na investigação etiológica com avaliações em curtos intervalos, apresentava aspirados de MO com hipocelularidade e ausência de displasia, com biópsias de MO evolutivamente com pioria, culminou com celularidade de 5%, com diminuição de todas as linhagens, significativamente da série megacariocítica. Presença de pequenos agregados eritroides e série mieloide diminuída, com raras formas maduras. Ausência de agregados de células precursoras. Sem fibrose intersticial. Os cariótipos: 46, XX[20] e pesquisa dos genes 5q31.1 (EGR1), 7q22.1 (RELN), 11q23 (MLL), 16p13 (MYH11), 16q22 (CBFB), 17p13.1 (TP53), 20q12 (PTPRT) e 20q13.2 (MYBL2) sem alterações. Imunofenotipagem da MO e para hemoglobinuria paroxística noturna (HPN) normal. **Discussão**: A entidade ICUS-PAN caracteriza-se por citopenia idiopática, sem displasia na MO, por pelo menos quatro meses e cariótipo normal, mais frequentemente reconhecida em adultos. Entretanto, devido à maior sobrevida da população pediátrica, inclusive dos pacientes com imunossupressão prévia e que respondem ao tratamento oncológico, a suspeita desse subgrupo de acometimento da hematopoiese é cada vez mais comum na pediatria. Há maior risco de transformação maligna para SMD/LMA ou aplasia de MO. O seguimento é fundamental para diagnóstico final, como no caso descrito, com franca evolução para aplasia medular nas avaliações subsequentes de biópsia de medula óssea com indicação de terapia imunossupressora e transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). **Conclusão**: As alterações hematológicas após longo períodos de imunossupressão e exposição a agentes quimioterápicos são frequentes, é necessária a busca de clonalidade que justifique a hematopoeise anormal. A possibilidade de ICUS, nesse contexto, deve ser lembrada e as avaliações seriadas para definir mudanças ou pioria da citoarquitetura medular associada a achados citogeneticomoleculares são fundamentais para definirmos diagnósticos de exclusão com elevada morbidade como aplasia de MO adquirida.

150 ESTUDO DE NOVOS BIOMARCADORES DE LESÃO RENAL PRECOCE NA ANEMIA FALCIFORME: PREVENÇÃO E MONITORAÇÃO

Lemes RPG, Moura ATG, Martins MF, Laurentino MR, Machado CMG, Machado RPG, Meneses GC, Garcia YDO, Mesquita JL, Junior GBS

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

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária, causada por uma mutação pontual no códon da beta-globina, há formação de uma hemoglobina alterada (HbS). No estado desoxigenado a HbS sofre polimerização, aumenta a viscosidade do citoplasma, induz a liberação de cátions através da membrana e aumento da expressão de moléculas de adesão, causa lesão nos vasos sanguíneos. O quadro clínico na doença se caracteriza por episódios recorrentes de hemólises e de crises de vaso-oclusão. Destaca-se a insuficiência renal, que tem geralmente início na infância. Logo, as alterações renais devem ser monitoradas com a finalidade de coibir ou retardar a insuficiência renal. Os parâmetros disponíveis atualmente na avaliação da função renal, como creatinina sérica e taxa de filtração glomerular, estimada através do cleareance de creatinina, não são capazes de predizer a disfunção renal de forma precoce. Dentre os marcadores estudados encontram-se a molécula de injúria renal (KIM-1), a lipocaína associada à gelatinase de neutrófilos (NGAL) e a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1). **Objetivo**: Avaliar o uso de novos biomarcadores de lesão renal precoce em pacientes adultos com AF com e sem uso de hidroxiureia (HU). **Material e métodos**: Participaram do estudo 95 pacientes com AF (64 em uso de HU e 31 sem uso de HU) e 20 indivíduos saudáveis (HbAA), sem complicações renais (grupo controle). A função renal foi avaliada através da dosagem de marcadores bioquímicos convencionais e da quantificação de novos marcadores (KIM-1, NGAL e MCP-1) por enzimaimunoensaio. O programa estatístico GraphPad Prism 5.0 foi usado para análise estatística. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. **Resultados**: Os pacientes com AF apresentaram um aumento significativo de NGAL, KIM-1, MCP-1 e proteinúria quando comparados com o grupo controle e foi encontrada uma correlação entre a dosagem de ureia e os biomarcadores KIM-1 e NGAL. Quando estratificados de acordo com os haplótipos, não foi encontrada diferença nas concentrações de KIM-1, NGAL e MCP-1 nos pacientes com AF. Não foi observada diferença nas dosagens de KIM-1 entre pacientes que faziam uso ou não de HU. **Conclusão**: Os resultados obtidos permitem inferir que os pacientes com AF, independentemente do uso da HU e do tipo de haplótipo da globina S, apresentam uma lesão renal precoce detectada através do aumento dos biomarcadores urinários (KIM-1, NGAL, MCP-1 e proteinúria). Entretanto, mais estudos são necessários para verificar quais fatores estão envolvidos e podem influenciar esse mecanismo.

151 CRISPR/CAS9 DO GENE DA FOSFATIDILINOSITOL-4-FOSFATO-QUINASE-II-ALFA E EXPRESSÃO DOS GENES DAS GLOBINAS α, β E γ

Faber EW[a], Malimpensa D[a], Corat MAF[a], Lana MVG[b], Strauss BE[b], Costa FF[a], Jorge SE[a], Sonati MF[a]

[a] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: As fosfatidilinositol-fosfato quinases (PIPKins) são uma família de enzimas lipidioquinases responsáveis pela produção do segundo mensageiro fosfatidilinositol-4,5-bifosfato (PI4,5P2), que tem importante papel regulatório em uma variedade de processos celulares, inclusive na regulação da expressão gênica. Em estudo anterior desenvolvido em nosso laboratório, o gene da fosfatidilinositol-4-fosfato-quinase-II-alfa (PIP4KII) apresentou-se diferencialmente expresso, em concomitância com os genes da globina α, β e γ em reticulócitos de dois irmãos com doenca da Hb H; resultados posteriores sugeriram existir relação entre as expressões dos genes das PIPKins e das globinas α, β e γ em culturas de células CD34+ e K562. **Objetivo**: Em complementação a estudo de superexpressão de PIP4KII , fazer modificação do gene PIP4KIIA com a técnica CRISPR/Cas9 e, consequentemente, interferir na síntese proteica de PIP4KIIα, e avaliar posteriormente os níveis de expressão das globinas α, β e γ em células KU812 (linhagem eritroleucêmica que produz as três cadeias globínicas). **Material e métodos**: Essas foram eletrotransfectadas (Lonza 4D Nucleofector) com construto plasmidial que continha um gRNA com alvo no éxon 8 do gene da PIP4KIIα. Amostras de RNA e proteínas foram obtidas do pool de células transfectadas, para quantificação relativa da expressão gênica através de qPCR e *Western Blotting* (WB), nos tempos 9 (t1) e 14 (t2) dias após as transfecções. Para o q-PCR foram usados, como controles endógenos, os genes da β-ACTINA e GAPDH. Para o WB, concentrações equivalentes de proteínas foram separadas e transferidas (XCell SureLock Mini-Cell Electrophoresis System) e a quantificação foi feita com marcação por anticorpos específicos a cada proteína analisada. **Resultados**: Redução nas concentrações de PIP4KII comparadas com aquelas dos controles usados (WB), em ambos os tempos, t1 e t2, conforme esperado. Quanto às globinas, a globina α apresentou aumento de 42% em t1 e redução de 60% em t2 (RQ =1,42; RQ = 0,40, respectivamente), enquanto a globina β apresentou aumento de 123% em t1 e permaneceu semelhante ao controle em t2 (RQ =2,23;RQ =1,01). Já a globina γ apresentou redução de

18% e 59% em t1 e t2, respectivamente (RQ = 0,82; RQ =1,01). **Conclusão**: Esses dados, embora preliminares, sugerem a existência de relação entre a enzima PIP4KII e a regulação da expressão dos genes de globinas. As próximas etapas do estudo incluirão a validação dos resultados obtidos após seleção das células que sofreram o *knockout* e interpretação dos resultados à luz daqueles obtidos no estudo de superexpressão de PIP4KIIA em culturas do mesmo tipo celular.
Apoio financeiro: Fapesp, CNPq, Capes, Faepex-Unicamp.

152 HB KIRKLARELI (H58L) IN A BRAZILIAN PATIENT WITH DYSPNEA AND O_2 SATURATION FALL

Pedroso GA[a], Fernandes P[b], Nascimento PH[a], Albuquerque DM[c], Grigoleto MRP[a], Santos MNND[a], Costa FF[c], Jorge SE[a], Toro AADC[b], Sonati MF[a]

[a] *Laboratório de Hemoglobinopatias, Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *Área de Pneumologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[c] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

Hemoglobin (Hb) Kirklareli [$_1$58(E7)HisLeu;HBA1:c.176AT] was first described in 2016 as a new -globin variant associated with iron deficiency and increased CO binding. It was found in a Turkish patient with mild anemia and in her father, who was not anemic but a smoker with high levels of HbCO. H58L subunits of recombinant Hb Kirklareli autoxidize and lose hemin more rapidly than native subunits, causing denaturation of the oxygenated variant under physiological conditions. However, H58L subunits have a much higher affinity for CO than O_2, which prevents denaturation and explains the phenotypic differences between the patient and her father. We detected the same mutation in the $_2$-gene of an 11-year-old white Brazilian with suspected atopic asthma and in his father (non-smoker), who presented with normochromic and normocytic moderate anemia. The patient was admitted to the hospital with chronic obstructive respiratory insufficiency, and after resolution of the obstruction he maintained a low O_2 saturation. He had a history of wheezing in the first year of life and restarted the episodes of dyspnea and bronchoconstriction at the age of 7 years. Atopic asthma was confirmed; pulmonary embolism and structural changes were ruled out, as well as heart diseases. Bone marrow and peripheral blood were normal, strongly suggesting that the atypical course of asthma is due to the functional behavior of Hb Kirklareli. Further studies on the structure and function of this variant are required to better understand the phenotypic differences between the carriers, as well as the compensatory mechanisms elicited by it.
Funding Agencies: Fapesp, CNPq, CAPES, FAEPEX-Unicamp.

153 ELTROMBOPAGUE, CICLOSPORINA E GLOBULINA ANTITIMÓCITO DE COELHO EM PRIMEIRA LINHA PARA CASOS DE ANEMIA APLÁSICA SEVERA: SÉRIE DE CASOS

Fiscina L[a], Araujo NC[b], Caldas LM[b], Assis LHS[b], Pereira CCA[b], Freitas T[a], Riccio S[a], Carvalho H[a], Oliveira L[a], Salvino MA[a,b]

[a] *Hospital São Rafael, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Hospital das Clínicas, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*

Introdução: A anemia aplástica (AA) adquirida é uma condição resultante da destruição imune de células-tronco hematopoiéticas, com consequente falência medular. O seu tratamento baseia-se na imunossupressão ou no transplante alogênico. A terapia com imunossupressão, classicamente feita com ciclosporina (CSA) e globulina antitimócito de cavalo (h-ATG), produz resposta em aproximadamente 70% aos seis meses de administração. Porém, número reduzido de células-tronco residuais pode afetar sua eficácia. Alguns estudos demonstraram que a associação de eltrombopague, um agonista do receptor de trombopoietina, ao esquema clássico poderia trazer incremento de resposta e sobrevida global. No Brasil, a h-ATG é indisponível, é substituída pela globulina antitimócito de coelho (r-ATG). **Objetivo**: Relatar nossa experiência inicial com o esquema tríplice (r-ATG+ CSA + eltrombopague) como tratamento de primeira linha para anemia aplástica severa (AAS). **Material e métodos**: Foram avaliados dados de três pacientes com diagnóstico de AAS acompanhados no serviço de Onco-Hematologia do Hospital São Rafael (Salvador/BA). Nenhum paciente tinha doador de medula óssea 100% compatível. **Relatos de caso**: 1) ISBN, 31 anos, sexo masculino, diagnosticado com AAS em outubro de 2017, com necessidade transfusional de plaquetas. Ao diagnóstico, apresentava hemoglobina (Hb) 8,6 g/dL, neutrófilos 780 cél/mm^3 e plaquetas 8.000/mm^3 e anatomopatológico (AP) de medula óssea com celularidade de 10%. Iniciou em novembro de 2017 o tratamento proposto: r-ATG (15 mg/kg), CSA (5 mg/kg) e eltrombopague (150 mg/dia). Após 30 dias de terapia, evoluiu com independência transfusional e resposta parcial. 2) VCL, 44 anos, sexo feminino, diagnosticado com AAS em março de 2018. Ao diagnóstico, apresentava Hb 8,4 g/dL, neutrófilos 480 cél/mm^3 e plaquetas 5.000/mm^3. AP de medula óssea com menos de 10% de celularidade. Recebeu o mesmo tratamento proposto. Após um mês, a paciente não apresentava necessidade transfusional e resposta parcial. 3) VAM, 34 anos, sexo masculino, diagnosticado com AAS em março de 2018. Apresentava AP de medula óssea com 20% de celularidade e hemograma com Hb 10,6 g/dL, neutrófilos 1.529 cél/mm^3 e plaquetas 17.000/mm^3. Iniciou o tratamento e, após 60 dias, evoluiu com independência transfusional e resposta parcial. **Discussão**: O receptor da trombopoetina está presente em megacariócitos e em uma pequena parcela de células progenitoras hematopoiéticas. Parece também estar envolvido na proteção celular hematopoiética e agressão por situações inflamatórias O eltrombopague é um agonista sintético do receptor da trombopoietina que, quando associado à terapia imunossupressora, demonstra um incremento de resposta em cerca de 50% dos casos. Nos três casos, após 60 dias de tratamento, todos os pacientes apresentaram resposta parcial, com independência transfusional e normalização de pelo menos duas séries. O eltrombopague foi mantido até o sexto mês de tratamento. Foi feita nova avaliação medular após seis meses para avaliação de resposta e vigilância, devido ao risco de evolução clonal descrito em uma pequena porcentagem dos casos. Devido à casuística pequena, não é possível traçar comparação com dados sem eltrombopague. **Conclusão**: A associação do eltrombopague com a terapia imunossupressora é uma opção terapêutica viável para casos de AA severa ou muito severa sem doador disponível. Outros estudos e mais dados são necessários para avaliação de eficácia em longo prazo e em associação com r-ATG.

154 COMPLICAÇÕES CARDÍACAS RELACIONADAS À DOENÇA FALCIFORME: RELATO DE CASO

Nunes IV, Reis GMD, Amorim TM, Xavier ASG, Miranda NBA

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de um paciente portador de anemia falciforme, sua associação com complicações cardíacas e a importância do diagnóstico precoce de tais comorbidades. **Relato de caso**: Paciente de sexo masculino, 27 anos, com hemoglobinopatia SS, diagnosticada aos seis meses de idade, com história de cirurgia prévia de válvula cardíaca em 2010. Em 2011, iniciou quadro de dispneia progressiva aos esforços; fez ECOTT, que demonstrou dilatação do ventrículo esquerdo, com hipertrofia ventricular esquerda excêntrica importante. Em 2016, fez novamente ECOTT, que evidenciou cardiopatia reumática, associada à insuficiência aórtica severa e insuficiência mitral moderada. Foi feita cirurgia de troca de válvula aórtica por biprótese. **Discussão**: A doença falciforme (DF) é um distúrbio autossômico recessivo que resulta em mudanças estruturais da hemoglobina, gera a hemoglobina SS; como consequência, ocorre libertação de oxigênio, aumento da fragilidade dos glóbulos vermelhos, hemólise e obstrução microvascular. Ao longo do tempo, tem-se percebido um aumento na prevalência de complicações cardíacas em pessoas com doença falciforme, é causa comum de morte em adultos, inclui morte súbita em até 30% dos pacientes. A remodelação cardíaca é caracterizada morfologicamente por dilatação ventricular esquerda e hipertrofia excêntrica, com função sistólica preservada, que progride ao longo do tempo. A hipertensão pulmonar, elevada regurgitação tricúspide e disfunção diastólica ventricular esquerda são preditores independentes de mortalidade precoce em adultos com anemia falciforme. Muitos processos patológicos podem levar a complicações cardiopulmonares nessa doença, como a anemia crônica, lesão miocárdica intrínseca, vasculopatia por hemólise e sobrecarga de ferro do miocárdio. Embora a deposição de ferro cardíaca seja rara,

ela está associada com a disfunção diastólica ventricular, que pode progredir para a disfunção sistólica e insuficiência cardíaca em outras doenças. Além disso, a deposição de ferro no miocárdio auricular está associada com arritmias, fator de risco adverso muitas vezes associado aos casos de morte súbita, não é claramente compreendido. A hipertrofia excêntrica do miocárdio é comum na anemia falciforme, com uma prevalência que varia de 13% a 86%. A cardiomegalia com subsequente hipertrofia excêntrica é um mecanismo adaptativo para o estado de sobrecarga de volume relacionada com a anemia. A alteração em foice na microvascularização leva a um processo isquêmico e a uma cardiomiopatia restritiva hiperdinâmica, identificados em estudos microscópicos e análise de cardiomiócitos de ratos com anemia falciforme. **Conclusão**: O aumento da expectativa de vida dos pacientes com doença falciforme permitiu o aumento da prevalência de complicações cardíacas. É importante, portanto, a identificação dessas alterações, como hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca direita, dilatação ventricular esquerda, anemia hemolítica crônica, lesão miocárdica intrínseca e sobrecarga de ferro do miocárdio. O diagnóstico precoce é necessário para controlar sua evolução e reduzir o número de óbitos associados à doença falciforme.

155 ANEMIA APLÁSTICA E TROMBOSE : UM DESAFIO TERAPÊUTICO

Utsch PRC, Ferreira AA, Souza GRM, Silva JF, Junior IOF, Magalhães APS

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

Objetivo: Descrever um paciente portador de anemia aplástica, trombocitopênico, com trombose venosa em membro superior direito. Relatar o desafio terapêutico na condução desse caso. **Material e métodos**: Revisão literária nas bases de dados Pubmed e Google Acadêmico. Com uso dos descritores anemia aplástica e trombose. Aplicado Termo de Consetimento Livre e Esclarecido ao paciente. Revisão do prontuário. **Resultados**: Paciente de 18 anos, com diagnóstico em abril/2017 de anemia aplástica grave. Em uso de ciclosporina desde julho/2017, com necessidade transfusional de hemácias e plaquetas desde o início do quadro. Admitido no serviço de Hematologia do HUUFJF em 22 de setembro de 2017 devido a quadro de neutropenia febril, desenvolveu dor em membro superior direito em local de punção venosa, além de edema local; feita ultrassonografia com doppler venoso do membro compatível com trombose venosa profunda no nível da veia braquial direita, com trombocitopenia. Com pesquisa de hemoglobinúria paroxística noturna prévia negativa. Foi iniciada heparinização plena em bomba de infusão contínua com controle de tempo de trombocitoplastina parcial ativada. **Discussão**: Pouco se discute sobre esse quadro em pacientes com anemia aplástica. A literatura se detém a falar sobre a associação de trombose arterial frente à transfusão plaquetária e de hemácias ou uso de oxymetalona em pacientes com esse diagnóstico. No quadro do uso de oxymetalona, o paciente aumenta sua hipercoagulabilidade, no caso de inúmeras transfusões parece haver ativação do inibidor do plasminogênio e com isso uma tendência à hipercoagulabilidade. O paciente em discussão fez desde o diagnóstico inúmeras transfusões de hemocomponentes; isso pode ter levado a um estado de hipercoagulabilidade nesse paciente mesmo com trombocitopenia. Ao longo de três meses o paciente recebeu terapia com heparina, seguida de marevan; recebeu transfusões de plaquetas, que objetivou contagem de plaquetas superior a 50.000. **Conclusão**: A etiologia desse quadro não está bem elucidada e a literatura não aponta formas de se prevenir esse quadro, bem como a forma terapêutica, mas orientam quanto ao fato de evitar transfusões plaquetárias exceto quando devidamente indicadas.

156 COMPARAÇÃO DE EFETIVIDADE EM SUPORTE VENTILATÓRIO AVANÇADO E MEDIDAS CLÍNICAS PARA TERAPÊUTICA DA SÍNDROME DO TÓRAX AGUDO EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

Puls ML[a], Puls AAL[b]

[a] *Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil*
[b] *Clínica Gastro-Hematológica Ararense, Araras, SP, Brasil*

Introdução: A síndrome do tórax agudo (STA) é uma entidade clínica caracterizada por febre e/ou sintomas respiratórios, acompanhada de um novo infiltrado pulmonar em radiografia do tórax; 50% dos portadores de anemia falciforme (AF) podem cursar com STA. Essa associação tem interesse médico-científico, uma vez que a STA se apresenta como a segunda causa mais frequente de hospitalizações de pacientes com AF, é responsável por mais de 25% dos óbitos desses. **Objetivo**: Comparar a efetividade das medidas clínicas sem e com suporte avançado ventilatório (SVA) para STA em AF com base em dados da literatura científica especializada. **Material e métodos**: Buscaram-se nas bases de dados Medline (acessada via PubMed), SciELO, Scopus e biblioteca Cochrane de 1 janeiro de 2018 a 10 de agosto de 2018 artigos em inglês e português com o uso, como descritores e associações, de *acute*, *chest*, *syndrome*, *sickle*, *cell*, *disease*, *managment*, *treatment*, *approach* e *therapeutic*. Fez-se a seleção inicial dos artigos com base nos títulos e resumos e, após verificação do conteúdo apropriado, buscou-se o texto completo, excluíram-se relatos de caso e artigos de opinião. Obtiveram-se 58 artigos de 2011 a 2018 e, desses, selecionaram-se 22 publicações (10 estudos randomizados e 12 observacionais) que respondiam satisfatoriamente aos objetivos deste trabalho, priorizaram-se artigos mais atuais, de mais alto fator de impacto e nível de evidência, como revisões sistemáticas. **Resultados**: É consenso entre os estudos obtidos a importância da coordenação entre equipes de hematologia, medicina intensiva e clínica médica para monitoração dos sinais vitais, oxigenoterapia, analgesia e antibioticoterapia empírica para STA em pacientes com AF. Três estudos randomizados sugerem cogitar transferência para Unidade de Terapia Intensiva frente ao estado geral ou pioria do quadro clínico (nesse caso, repete-se a radiografia torácica), com monitoração laboratorial. Há benefício na tromboprofilaxia em adultos segundo oito estudos randomizados. Três artigos relatam melhor prognóstico em pacientes com infusão intravenosa cristaloide e fisioterapia torácico-respiratória indicadas posteriormente às medidas iniciais. O uso de transfusão sanguínea só apresenta benefícios em PaO_2 inferior a 9,0 kPa em ar ambiente ou hipoxemia branda com pioria do quadro clínico, estado grave, deteriorante ou com concentração de hemoglobina superior a 90 g/L, segundo 14 textos científicos. Não há evidência que comprove a eficácia do uso de óxido nítrico e corticoides em pacientes com AF que apresentem STA. A espirometria de incentivo é útil na analgesia, segundo um estudo randomizado. Revisões sistemáticas demonstram que os principais fatores para a necessidade de SVA foram desconhecimento e não tratamento de AF, retardo nos tempos de admissão, diagnóstico e instituição de medidas terapêuticas efetivas. Dois estudos randomizados evidenciaram maior mortalidade nos grupos que necessitaram SVA. **Discussão**: Os dados obtidos demonstram que, uma vez estabelecido o diagnóstico, as medidas terapêuticas podem ser instituídas preferencialmente em equipe com múltiplos especialistas, obtêm-se sucesso e menor mortalidade na maioria dos pacientes com STA por AF. **Conclusão**: A minoria dos pacientes com STA por AF não requer SVA se tomados medidas clínicas iniciais efetivas em diagnóstico, oxigenoterapia e analgesia.

157 UTILIDADE DA BIÓPSIA LÍQUIDA COMO MÉTODO DE ACOMPANHAMENTO E RASTREIO DE EVOLUÇÕES NEOPLÁSICAS DURANTE O CURSO DA ANEMIA DE FANCONI

Puls ML[a], Puls AAL[b]

[a] *Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil*
[b] *Clínica Gastro-Hematológica Ararense, Araras, SP, Brasil*

Introdução: A anemia de Fanconi (AF) é uma patologia genética recessiva, rara e heterogênea caracterizada por anomalias congênitas e hematológicas múltiplas. Detém interesse médico-científico, uma vez que é comum cursar com aplasia de medula óssea e distúrbios do crescimento, apresentar predisposição para desenvolvimento de diversas condições neoplásicas e pré-neoplásicas, dentre as quais a mielodisplasia, leucemia aguda não linfocítica e tumores sólidos. O conhecimento de biologia genética e molecular possibilitou o desenvolvimento de técnicas de rastreio de neoplasias e de mutações a partir da análise de DNA livre circulante plasmático (cfDNA), como a biópsia líquida. Esses métodos podem ser úteis no acompanhamento da AF. **Objetivo**: Verificar a validade da biópsia líquida como ferramenta de acompanhamento e rastreio de evoluções neoplásicas em pacientes com AF com base na literatura científica. **Material e métodos**: Buscaram-se nas bases de dados Medline (acessada via PubMed), SciELO, Scopus e Biblioteca Cochrane de 1 janeiro de 2018 a 10 de agosto de 2018 artigos

em inglês com o uso, como descritores e associações, de Fanconi, anemia, *diagnosis*, *screening*, *evolution*, *progression*, *course*, *liquid*, *biopsy*. Fez-se a seleção inicial dos artigos com base nos títulos e resumos e, após verificação do conteúdo apropriado, buscou-se o texto completo, excluíram-se relatos de caso e artigos de opinião. Foram priorizados os artigos mais atuais, de mais alto fator de impacto e nível de evidência, como revisões sistemáticas. Esta pesquisa apresentou como limitação o número reduzido de estudos obtidos devido ao tema recente abordado. Obtiveram-se 37 artigos de 2011 a 2018 e, desses, selecionaram-se 19 publicações que respondiam aos objetivos deste trabalho. **Resultados**: Devido à grande variabilidade fenotípica, o diagnóstico da AF exige a confirmação diagnóstica e laboratorial, com acompanhamento em virtude da possibilidade de desenvolvimento de neoplasias, dentre as quais destacam-se a síndrome mielodisplásica (SM) e a leucemia mieloide aguda (LMA). A adoção da biópsia líquida em pacientes com AF poderia rastrear ambas neoplasias, com o uso da tecnologia DREAMing para avaliar a metilação de cfDNA no rastreio de SM e detectar mutações de cfDNA, até mesmo por fragmentos nucleossomais circulantes, no rastreio de LMA. A monitoração seriada e acompanhada durante o tratamento dessas condições seria também capaz de avaliar mutações resistentes à terapêutica, possibilita alterar a conduta para a mais apropriada possível. **Discussão**: Com o uso da biópsia líquida, é provável a possibilidade de efetuar rastreio das duas principais evoluções neoplásicas da AF, a SM e a LMA, bem como sua monitoração de mutações durante o tratamento das mesmas. Entretanto, a indisponibilidade da técnica na prática clínica da maioria das instituições de saúde ainda não permite seu uso, há necessidade de estudos que avaliem a efetividade de seu uso em pacientes com AF e a oportunidade de desenvolvimento de *guidelines* para tal. **Conclusão**: Principalmente devido à capacidade de detectar cfDNA tumorais e suas mutações, a biópsia líquida pode se tornar um método promissor de rastreio e monitoração terapêutica das duas principais evoluções neoplásicas da AF, a SM e a LMA. Sua disponibilidade restrita limita o número de estudos e de evidências acerca do tema.

158 INCIDÊNCIA DE HEMOGLOBINOPATIAS NO ESTADO DE PARAÍBA: TRAÇO FALCIFORME E A ANEMIA FALCIFORME EM RECÉM-NASCIDOS SUBMETIDOS À TRIAGEM NEONATAL DE 2010 A 2013

Brito MJDN[a], Figueiredo SSLV[b], Cavalcanti JAL[b]

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

Objetivo: Determinar e caracterizar a incidência de hemoglobinopatias: traço falciforme e anemia falciforme em recém-nascidos submetidos à triagem neonatal no estado da Paraíba de 2010 a 2013. **Material e métodos**: Estudo transversal do tipo descritivo com delineamento retrospectivo e abordagem quantitativa com o uso dos banco de dados da triagem neonatal de todos os municípios da Paraíba. Os dados foram obtidos a partir de fontes secundárias, pela pesquisa no banco de dados do Lacen-PB, sua coleta foi feita entre novembro de 2013 e fevereiro de 2014. A população estudada constituiu-se de 159.285 recém-nascidos provenientes dos 223 municípios da Paraíba submetidos à triagem neonatal e diagnosticados com alguma hemoglobinopatia, por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) da rede do SUS, de 2010 a 2013. **Resultados**: Identificaram-se cinco hemoglobinas anormais de 2010 a 2013, que foram Hb AS, Hb AC, Hb AD, Hb AES e Hb SS (anemia falciforme – objetivo deste estudo). Durante esses quatro anos, entre os pacientes triados pelo PNTN, foram detectados 14 casos com anemia falciforme, 155.909 resultados normais (hemoglobina AA), 2.820 com hemoglobina AS, 537 com hemoglobina AC, quatro com hemoglobina AD e um com hemoglobina AES. As hemoglobinopatias detectadas pelo PNTN durante esse período ocorreram em 2,12% dos recém-nascidos triados. Dentro dessa estatística, o traço falciforme (Hb AS) apresentou-se como o mais incidente, ocorreu em 1,77%, seguido da Hb AC com 0,34% e 0,009% (14 casos) de anemia falciforme (Hb SS), a forma mais grave da doença. **Discussão**: A incidência do traço falciforme neste estudo foi menor do que em estudos feitos no Rio de Janeiro e em Rondônia, que mostraram 3,96% e 2,98%, respectivamente (Lobo, 2003 e Siqueira, 2009), e foi semelhante a outras pesquisas feitas em Natal e Recife, com 1,5% e 1,92% na devida ordem (Araújo, 2004 e Souza, 2013). Com relação à incidência da anemia falciforme encontrada neste estudo, ela se revelou inferior às apresentadas no Rio de Janeiro, 0,06%, em Natal, 0,05% e em Rondônia, 0,035% (Lobo, 2003, Araújo, 2004 e Siqueira, 2009). Já em um estudo feito em Recife não foi encontrado caso de anemia falciforme, resultado semelhante ao encontrado por laboratório privado em João Pessoa (PB) (Souza, 2013 e Silva, 2017). **Conclusão**: Na Paraíba, em 2012, a cobertura do PNTN atingiu 75,4% dos recém-nascidos vivos, 100% era o objetivo do Ministério da Saúde. O índice de traços foi relativamente alto no estado, ratificou a diversidade étnica local e prevou a elevação das enfermidades derivadas dessas hemoglobinopatias. A triagem neonatal das doenças falciformes através do teste do pezinho, exame de rotina para identificar as doenças da hemoglobina, e a introdução da terapêutica adequada amortizam a morbidade e a mortalidade, além de viabilizar o aconselhamento genético. Percebe-se então a necessidade de fazer outros estudos nessa temática, além de ampliar o número de postos de coleta e de profissionais capacitados e ampliar o serviço do aconselhamento genético nas três modalidades: aconselhamento, orientação e informação genética.

159 ADESÃO TERAPÊUTICA E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME TRATADOS NO HEMOCENTRO DE JOÃO PESSOA, PARAÍBA, BRASIL (2015-2016)

Brito MJDN[a], Figueiredo SSLV[b], Cavalcanti JAL[b]

[a] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Cabedelo, PB, Brasil*

Objetivo: Descrever a adesão terapêutica ao medicamento hidroxiureia e as interações medicamentosas, além do perfil sociodemográfico e farmacológico, resultados negativos relacionados às medicações e comorbidades antes e durante o tratamento em pacientes com anemia falciforme tratados no Hemocentro de João Pessoa, PB, Brasil (2015-2016). **Material e métodos**: O estudo foi qualitativo e quantitativo, transversal e descritivo, feito por meio de entrevistas com questionário baseado no Método Dáder. A população correspondeu a 119 pacientes com diagnóstico da doença atendidos no Hemocentro, foi usada uma amostra de 91 pacientes. Para o estudo quantitativo foi usado um questionário e, na parte qualitativa, uma entrevista semiestruturada. **Resultados**: Foi constatado que, da amostragem usada, 48 (52,75%) dos pacientes entrevistados aderem ao tratamento com a hidroxiureia (terceiro fármaco mais usado). Em primeiro lugar estavam o ácido fólico e dipirona (97,80%), seguidos dos agentes antineoplásicos e anti-inflamatórios. As interações medicamentosas constatadas foram: ácido acetil salicílico (AAS) com ácido ascórbico; AAS com diclofenaco (mais frequente); AAS com enalapril; AAS com ibuprofeno; AAS com omeprazol; AAS com penicilina; deferasirox com alimentos; dipirona com enalapril; fenobarbital com ácido fólico; fenobarbital com lamotrigina. Sobre os RNMs, eles se encontram relacionados principalmente aos problemas de saúde não tratados (35,16%) e à insegurança quantitativa (32,96%). **Discussão**: Neste trabalho, evidenciou-se uma predominância da doença no sexo masculino 58,24%, opôs-se ao de Felix, Souza e Ribeiro (2010) com destaque do sexo feminino (59,6%). Houve concordância com a literatura em relação à predominância da doença em jovens, 80,21%. Identificou-se que 64,83% dos pacientes foram de etnia parda, opôs-se à pesquisa feita por Felix, Souza e Ribeiro (2010), em que predominou na etnia negra, 78,7%. Dos pacientes entrevistados no presente estudo, 43 (47,25%) não aderem ao tratamento com a hidroxiureia, resultado compatível com a porcentagem de 56,7% encontrada por Dantas et al. (2012). Não foram identificadas interações com a hidroxiureia, são escassos na literatura trabalhos eficazes acerca do tema. No entanto, o uso associado com outros fármacos, especialmente os que também possam ocasionar a depressão medular, deve ser devidamente monitorado. **Conclusão**: Foram identificados RNMs de necessidade (problema de saúde não tratada), seguidos dos RNMs de segurança (insegurança quantitativa) e RNMs de efetividade. A não adesão à terapia com a hidroxiureia está relacionada com RNMs de insegurança não quantitativa, devido ao receio dos efeitos previsíveis relatados. A adesão incompleta tem relação com RNM de insegurança quantitativa, associada com o surgimento de efeitos adversos graves que resultaram numa suspensão do medicamento. As interações medicamentosas estão relacionadas com RNM de insegurança quantitativa (mais prevalente entre o AAS e o diclofenaco). Não foram identificadas interações com hidroxiureia. A ação do farmacêutico no seguimento desses pacientes é de suma importância para o sucesso terapêutico, identifica os RNMs e faz

as intervenções por meio das orientações sobre o uso correto do medicamento, o que facilita a adesão e melhora a qualidade de vida.

160 SHORT TELOMERES IN PATIENTS WITH INHERITED BONE MARROW FAILURE INCREASE A MITOCHONDRIAL REACTIVE OXYGEN SPECIES PRODUCTION

Pinto AL[a], Donaires FS[a], Moreira LF[a], Alves-Paiva RM[b], Silva JPL[a], Santana BA[a], Clé DV[a], Alberici LC[c], Calado RT[a]

[a] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa - Hospital Israelita Albert Einstein (IIEP-HIAE), São Paulo, SP, Brazil*
[c] *Departamento de Física e Química, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

Mutations in telomere-related genes are the molecular basis of a phenotypically heterogeneous group of disorders and collectively termed telomeropathies. The prototype of telomeropathies is the dyskeratosis congenita (DC), an inherited bone marrow failure (IBMF) characterized by mucocutaneous stigmata and aplastic anemia (AA). In murine telomerase knockout models, telomere shortening provokes mitochondrial deficiency and increases reactive oxygen species (ROS) production. However, the mitochondrial function in human telomeropathies has not been addressed. We evaluated mitochondrial parameters in fibroblasts from four healthy individuals (controls) and six patients with inherent bone marrow failure (DC and AA), carrying pathogenic variants in TERC, DKC1, RTEL1 and POT1 genes, and consequently shortening telomere (< 10^{th} percentile). Patient fibroblasts displayed an increment of 85% in mitochondrial mass, resulting in an increase of 71% in oxygen consumption in the state of maximum respiration (ETS) as compared to controls. In consequence, mitochondrial ROS production was 74% higher in patient's fibroblasts than in controls. Increased ROS level can explain the overexpression of superoxide dismutase 1 (SOD1) observed in patient cells. We further assessed the mitochondrial DNA (mtDNA) copy number in fibroblasts and in the peripheral blood of patients with shortening telomere, and mtDNA content was significantly higher in patients as compared to controls. These findings indicate that mitochondrial is affected in human telomere diseases and may play a role in the development of diseases. Furthermore, overproduction of mitochondrial ROS could induce oxidative stress and result in somatic mutations in hematopoietic stem-cell, causing clonal disorders in patients with telomeropathies.

161 TREATMENT WITH APL-2 IN PATIENTS WHO REMAIN ANEMIC DESPITE TREATMENT WITH SOLIRIS® LEADS TO INCREASES IN HEMOGLOBIN, TRANSFUSION AVOIDANCE AND BROAD CONTROL OF HEMOLYSIS

Carlos de Castro[a], Ilene Weitz[b], Pascal Deschatelets[b], Cedric Francois[c], Jaroslaw Maciejewski[d], Eloy Roman[e], Vivek Sharma[f], Lisa Tan[g], Federico Grossi[h]

[a] *Duke University School of Medicine, Durham, USA*
[b] *Keck-USC School of Medicine, Los Angeles, USA*
[c] *Apellis Pharmaceuticals, Crestwood, USA*
[d] *Taussig Cancer Institute, Translational Hematology and Oncology Research, Cleveland, USA*
[e] *Lakes Research, Miami Lakes, USA*
[f] *University of Louisville, Louisville, USA*
[g] *Lisa Tan Pharma Consulting, Cambridge, United Kingdom*
[h] *Apellis Pharmaceuticals, Waltham, USA*

Background: PNH is an acquired hematologic disease characterized by a degree of bone marrow failure and hemolysis resulting in debilitating hemolytic anemia and an increased risk of thrombosis. Uncontrolled complement activation leads to intravascular hemolysis (IVH) mediated by the membrane attack complex and extravascular hemolysis (EVH) mediated by accumulation of C3 fragments, such as C3b at the cell surface. IVH is associated with increased lactate dehydrogenase (LDH), and reticulocytosis. EVH is associated with reticulocytosis, but with no significant increases in LDH. The only approved treatment for PNH is Soliris®, a C5 inhibitor which targets IVH; however, many treated patients continue to experience ongoing hemolysis with anemia and its associated symptoms. Due to the key role of C3 in the complement cascade, upstream of C5, APL-2, a cyclic peptide inhibitor of C3, acts to prevent both IVH and EVH. To our knowledge these data represent the first time that PNH patients considered to be sub-optimal responders to Soliris® have experienced significant increases in hemoglobin (Hb) and transfusion avoidance combined with reductions in LDH, absolute reticulocyte count (ARC) and total bilirubin. **Aims:** This open-label study conducted in the USA was designed to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of APL-2 administered by SC injection as an add-on to standard of care in patients with PNH. **Methods:** Patients with PNH and persistent anemia, despite treatment with Soliris® for at least 12 weeks prior to screening, were eligible. Patients were required to have a platelet count > 30,000/µL, ANC > 500 cells/µL and have received at least one transfusion within the prior 12 months or have Hb levels < 10 g/d. All patients received vaccination against *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* and *H. influenzae type b*. Cohorts 1, 2, 3, and 4 received SC APL-2, at doses of 5, 30, 180, and 270 mg/d for 28 days. After the initial 28-day assessment, subjects in cohort 4 (C4) were allowed to continue dosing for up to 2 years. Nine subjects were enrolled into the study and subjects could enter more than 1 cohort. **Results:** Six subjects entered C4 and two were withdrawn after approximately 8 months; one due to significant co-morbidities and one who became pregnant during the study. As of July 2018, the 4 subjects who continue to receive APL-2 have been dosed for an average of 92 weeks. At baseline, 3 of 4 patients were receiving higher than label doses of Soliris®. Despite the C5 inhibitor treatment, mean baseline Hb was 8.9 g/dL (NR 12-15) and subjects had received an average of 6 PRBC transfusions in the prior year (range 1-9). Mean baseline ARC and total bilirubin were 332 10^9/L (NR 39-123) and 2.1 mg/dL (NR 0.2-1.2), respectively. During the study, physicians successfully reduced Soliris® to the label dose in all subjects. As of June 2018, 3 of 4 subjects discontinued Soliris® and continued receiving APL-2 monotherapy. Since being treated with APL-2, none of these four subjects has required a transfusion. At week 80, mean Hb was 11.2 g/dL, representing a 2.3 g/dL increase from baseline, mean ARC was 109 10^9/L and total bilirubin 9 g/dL. To date APL-2 has been safe and well tolerated. **Conclusion:** We demonstrate that inhibition of C3 with APL-2 provides significant clinical benefit in patients who remain anemic despite treatment with Soliris®. Broad control of hemolysis leads to significant and sustained increases in Hb, transfusion avoidance and reductions in LDH, ARC and bilirubin.

LEUCÓCITOS, INFLAMAÇÃO, INFECÇÃO E IMUNOLOGIA

162 ANÁLISE HEMATOLÓGICA EM PACIENTES COM MUCOPOLISSACARIDOSES (MPS) NO ESTADO DO PARÁ

Farias CB[a], Silva LCS[b], Cizs M[b], Montenegro M[b], Souza ICN[c]

[a] *Laboratório de Patologia Clínica Paulo Azevedo, Belém, PA, Brasil*
[b] *Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo (LEIM), Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*
[c] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*

Introdução: As mucopolissacaridoses (MPS), entre os erros inatos do metabolismo (EIM), são doenças de depósito lisossômico (DLD) causadas devido à deficiência de enzimas lisossomais necessárias para degradação dos glicosaminoglicanos (GAG). Devido à deficiência enzimática, os GAG não degradados se acumulam no citoplasma e são evidenciados como granulações ou inclusões metacromáticas circundadas por um espaço claro nos linfócitos e neutrófilos. Essa granulação é conhecida como anomalia de Alder-Reilly. **Objetivo**: Verificar alterações hematológicas quantitativas e qualitativas, além da morfologia celular de pacientes com MPS diagnosticados no estado do Pará. **Material e métodos**: O hemograma automatizado dos pacientes e do grupo controle foi feito no equipamento BC 6800 Minray. Foram analisados eritrograma, leucograma, plaquetograma e a morfologia celular desses pacientes em comparação com um grupo controle e alterações.

Todas as amostras de pacientes passaram por análise em hematoscopia. **Resultados**: Sugerem que pacientes com MPS apresentam resultados quantitativos de hemograma normais em comparação com o grupo controle e de acordo com os intervalos de referência adotados e qualitativamente podem ser evidenciadas alterações morfológicas (anomalia de Alder-Reilly em linfócitos MPSI e neutrófilos MPSVI), que foram sinalizados pelo analisador hematológico automatizado BC 6800 em forma de *flag* para a série branca e não geraram dispersão anormal de *scattergrama*. **Discussão**: A análise da literatura sugere que o relato da presença das granulações de Alder-Reilly, embora também seja descrito em outras patologias metabólicas ou não, está mais frequentemente relacionado com as MPS. Isso pode sugerir que a presença dessas granulações é achado hematológico relacionado às MPS, como afirma a literatura. **Conclusão**: Não é possível correlacionar o perfil clínico do paciente pelo tipo de MPS e o estado de saúde clínico desse com a presença da alteração morfológica, as granulações de Alder-Reilly, pois foi evidenciada em tipos diferente de MPS (II em linfócitos e VI em neutrófilos) com pacientes de fenótipos clínicos semelhantes.

163 MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA ETIOPATOGÊNESE DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Ferreira HRA, Brambilla MHB, Dellalibera-Joviliano R

Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivo: Contextualizar os principais mediadores inflamatórios envolvidos na etiopatogenia do LES. **Material e métodos**: Busca sistemática na literatura atualizada nos portais Scielo, SIBi e PubMed. Para as análises dos artigos buscaram-se em relação à patogênese: definição, características clínicas, fatores de risco, epidemiologia, métodos de avaliação, prevenção, tratamento e marcadores inflamatórios. **Resultados**: Frequência maior em brancos, o LES é uma patologia que acomete mais mulheres jovens. Níveis séricos aumentados de IL-1beta, TNF-alfa, IL-6, IL-10, IL-18 e interferon têm sido descritos em pacientes lúpicos com as diferentes manifestações clínicas. Leptina foi aumentada em pacientes lúpicos associados a síndrome metabólica e aterosclerose subclínica. O potencial de ligação CD11b direcionada às células dendríticas humanas para a engenharia da imunoterapia para distúrbios autoimunes Th17, inclusive o LES, também tem sido descrito. A deficiência de vitamina D pode ser um fator ambiental associado ao LES. Os pacientes com LES dispõem de tratamentos diversos, inclusive anti-inflamatórios não hormonais, corticoides, antimaláricos, imunossupressores, imunoglobulina endovenosa, anticorpos anti-CD20, além de transplante de medula óssea. **Discussão**: O trabalho foi feito com vistas a uma revisão bibliográfica atualizada sobre a patologia do lúpus eritematoso sistêmico e conseguiu alcançar seus objetivos, esclareceu os avanços em relação aos marcadores inflamatórios como IL-1beta, TNF-alfa, IL-6, IL-10, IL-18. **Conclusão**: Mediante o exposto, conota-se a importância da atualização das informações que possam permitir a avaliação quantitativa e diversificada a certa da etiopatogenia lúpica e uma eficácia no acompanhamento clínico do paciente.

164 INDICAÇÕES E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES SUBMETIDOS A SANGRIAS TERAPÊUTICAS NO CENTRO DE HEMOTERAPIA DE SERGIPE (HEMOSE)

Teles WS[a], Alcântara IS[b], Santos IA[b], Santos MRD[b], Santana JVF[a], Menezes AN[a], Santos RDL[b], Santos CAD[a], Silva APBP[b]

[a] *Centro de Hemoterapia de Sergipe (Hemose), Aracaju, SE, Brasil*
[b] *Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil*

Introdução: A sangria ou flebotomia terapêutica é uma técnica que foi feita por diversas civilizações e teve início aproximadamente há 2.500 anos; atualmente, essa prática consiste na retirada de sangue total, com o objetivo de diminuir a viscosidade sanguínea ou produtos metabólitos, aliviar sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. **Objetivo**: Analisar o perfil epidemiológico e a indicação dos pacientes que fizeram sangrias terapêuticas no setor ambulatorial do Centro de Hemoterapia de Sergipe (Hemose). Trata-se de uma análise retrospectiva e descritiva e avaliaram-se gênero, faixa etária, indicação terapêutica, profissão, localização, quantidades de procedimentos, volume, intercorrências, dosagens da hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht) e ferritina. **Material e métodos**: Entre 2005 a 2018, foram avaliados 577 prontuários de pacientes que fizeram o procedimento de sangria terapêutica, total de 2.792 sangrias. **Resultados**: O maior índice 94,6% (546) é do sexo masculino; além disso, dos 577 analisados, 61% (352) residem na capital; a faixa etária se encontra entre 41 e 60 anos; em relação à profissão, o maior índice foi de aposentados 13% (75); o maior número de pacientes teve diagnóstico de hiperferritinemia, 63,4% (366), a maioria pertencente ao sexo masculino, com 65,6% (358); já no sexo feminino, a poliglobulia foi a indicação de maior prevalência, com 41,3% (13), a poliglobulia é a indicação que mais recorre a sangrias terapêuticas. **Conclusão**: O maior índice de indicação para feitura de sangrias terapêuticas no Centro de Hemoterapia de Sergipe é o da hiperferritinemia, a maior prevalência é nos indivíduos do sexo masculino, residentes da capital, entre a quarta e a sexta décadas de vida. Por fim, almeja-se que os resultados deste estudo sirvam para o desenvolvimento de outros, além de colaborar para a qualidade das instituições de hemoterapia que fazem sangrias terapêuticas.

165 MULTICENTER SURVEY OF INVASIVE FUNGAL DISEASE IN HEMATOPOIETIC CELL TRANSPLANT RECIPIENTS AND IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA

Souza L[a,b], Morales H[c], Simões B[d], Solza C[b], Queiroz-Telles F[c], Nucci M[a]

[a] *Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[b] *Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[c] *Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil*
[d] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*

Background and objectives: Invasive fungal disease (IFD) is a major complication in high-risk hematologic patients. In a study conducted in eight Brazilian centers, invasive fusariosis was the leading IFD in allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) recipients, followed by invasive aspergillosis, and the second most frequent IFD in acute myeloid leukemia (AML). A limitation of that study was that galactomannan was not available in the whole study period. **Methods:** We conducted a prospective survey to evaluate the epidemiology of IFD in HCT recipients and in patients with AML and acute lymphoid leukemia (ALL) in four Brazilian centers. **Results:** From August 2015 to July 2016, 192 patients were enrolled: 122 HCT recipients (71 allogeneic, 51 autologous), 46 with AML, and 24 with ALL. In the period of neutropenia (induction in acute leukemia and pre-engraftment period in HCT), 147 patients (76.6%) received antifungal prophylaxis: fluconazole in 121, micafungin in 12, voriconazole in 11, itraconazole in 2, and posaconazole in 1. IDF was diagnosed in 27 patients (14.1%). Invasive aspergillosis was the most frequent (14 cases, 51.8%), followed by candidemia (7 cases, 25.9%) and invasive fusariosis (11.1%). The overall incidence of each IFD was 7.3% for invasive aspergillosis, 3.6% for candidemia and 1.6% for invasive fusariosis. The incidence of invasive aspergillosis in AML, ALL, allogeneic and autologous HCT was 15.2%, 12.5%, 5.6%, and 0, respectively. The incidence of invasive candidiasis in these four cohorts was 4.3%, 4.2%, 4.2%, and 2.0%, respectively. The incidence of invasive fusariosis was 4.2% in AML and 2.0% in autologous HCT. No case was diagnosed in ALL or in allogeneic HCT. The 30-day survival of patients who did not develop IFD was 92.1% vs. 63.0% in those who developed IFD ($p < 0.001$). The 30-day survival was 64.3% for AI, 71.4% for invasive candidiasis and 66% for invasive fusariosis. **Conclusions:** The burden of IFD in high-risk hematologic patients is high, including patients with ALL. Invasive aspergillosis was the leading IFD. The occurrence of IFD was associated with higher mortality rate during neutropenia.

166 LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA EM UM PACIENTE COM NEOPLASIA CÉLULAS CLARAS RENAL: RELATO DE CASO

Giro C[a], Dualibi DF[a], Vicari P[a], Pinheiro CC[b], Campos SRY[b], Soibelman VL[b], Figueiredo VLP[a]

[a] *Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Serviço de Clínica Médica, Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) é uma condição rara e potencialmente fatal, caracterizada por resposta imunológica

exacerbada onde os macrófagos hiperativados iniciam um processo desenfreado de fagocitose de outras linhagens celulares. A LHH se classifica em forma primária, geneticamente determinada, ou secundária, determinada por fatores como neoplasias (principalmente linfomas), infecções e doenças sistêmicas. Em tumores sólidos, a síndrome é extremamente rara, responde por apenas 3% de casos. **Objetivo**: Relatar um caso de LHH em paciente com neoplasia de células claras renal. **Relato de caso**: ARS, masculino, 48 anos, portador de neoplasia de células claras renal metastática, em tratamento com sunitinibe. Queixa de lesões bolhosas em face medial de membro inferior esquerdo acompanhadas de quadro confusional. Sintomas iniciados a uma semana da admissão. Exames com leucograma infeccioso, PCR elevado, glicemia > 600 mg/dL. Consideradas as hipóteses diagnósticas (HD) de erisipela bolhosa e estado hiperglicêmico hiperosmoslar (EHH). Iniciadas medidas para controle glicêmico, hidratação e antibiótico empírico, evoluiu com melhoria. Durante internação, paciente apresentou nova pioria clínica e laboratorial, febre diária a despeito de antibióticos. Exames revelaram pancitopenia, esplenomegalia, hipertrigliceridemia e importante elevação de ferritina. Diante da hipótese de LHH, o doente foi submetido a aspirado de medula óssea que revelou atividade macrofágica intensa, que confirmou o diagnóstico. Feita pulsoterapia com metilpredinisona 1 g/dia por três dias. Entretanto, evolui a óbito 29 dias após a admissão. **Discussão**: A LHH manifesta alterações clínicas e laboratoriais comuns a inúmeras condições e por isso é condição pouco reconhecida. No contexto deste caso a pancitopenia poderia ser atribuída à invasão medular ou a efeito colateral da quimioterapia. A confusão mental, por sua vez, poderia ser atribuída às metástases em SNC, ou ao EHH, ou ainda a *delirium* infeccioso. A suspeição de LHH possibilitou o diagnóstico e a instituição de terapêutica. **Conclusão**: O rápido reconhecimento dessa síndrome permite tratamento em tempo hábil, mas ainda assim o prognóstico é reservado. Não podemos esquecer a LHH como HD em imunocomprometidos, principalmente pacientes oncológicos.

167 HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS DE MANDÍBULA EM IDOSO. RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Nogueira DS[a], Olcese APD[a], Vargas APML[a], Arce IL[a], Queiroz VC[a], Vicari P[a], Figueiredo VLP[a], Lehn CN[b]

[a] *Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público Estadual, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil*

[b] *Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hospital do Servidor Público Estadual, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A histiocitose de células de Langerhans (HCL) consiste em neoplasia clonal do sistema fagocítico-mononuclear caracterizada por proliferação de células dendríticas de Langerhans. A apresentação pulmonar é mais comum no adulto jovem, com média de 44 anos ao diagnóstico. O acometimento isolado de mandíbula é raro, com incidência global de 7,9%. O diagnóstico diferencial com outras entidades, como osteonecrose de mandíbula e malignidades não hematológicas, representa um desafio clínico. **Objetivo**: Descrever um caso de HCL em lesão tumoral de mandíbula isolada em paciente idoso. **Material e métodos**: Paciente de 71 anos, tabagista 50 maços-ano, encaminhado ao ambulatório de hematologia por dor e aumento de volume progressivos em mandíbula direita notado havia nove meses. Fez tomografia computadorizada (TC) de face que revelou lesão lítica centrada na medular óssea do corpo e ângulo da mandíbula direita com descontinuidade da cortical óssea e realce heterogêneo após contraste. TC de tórax com opacidades centrolobulares e cavidades subcentimétricas, sem configurar cistos. Tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) confirmou lesão osteolítica captante isolada em hemimandíbula direita. Investigação para infecções sistêmicas resultou negativa. Biópsia com anatomopatológico da lesão e imuno-histoquímica com marcação para S-100 e CD1a confirmaram diagnóstico de HCL primária de osso (granuloma eosinofílico). Inicialmente foi adotada conduta cirúrgica para curetagem da lesão com margem de segurança como modalidade primária isolada de tratamento curativo. **Resultados**: Paciente submetido a mandibulectomia segmentar à direita sem intercorrências. Evoluiu com estabilidade clínica e boa recuperação em pós-operatório. Não foi submetido a quimioterapia sistêmica ou radioterapia. **Discussão**: A apresentação isolada da HCL em mandíbula é mais comum em adultos (30%), quando comparado com a faixa pediátrica (7%). O envolvimento pulmonar predomina no adulto jovem fumante, seguido por acometimento ósseo e cutâneo. Destacamos que, apesar do caráter neoplásico indolente, a doença se apresentou com evolução localmente agressiva, destruição óssea e extensão para cavidade oral. A curetagem cirúrgica foi indicada como primeira linha de tratamento, porém em virtude do quadro avançado, com destruição óssea, optou-se por hemimandibulectomia direita. Nesse caso a indicação cirúrgica trouxe benefício ao paciente, pois teve caráter curativo e evitou toxicidade relacionada à quimioterapia sistêmica. Radioterapia constitui outra modalidade terapêutica que pode ser usada em casos selecionados, com taxas de resposta de até 77%, bem como associação de bifosfonatos. **Conclusão**: O diagnóstico correto de HCL no idoso é raro, porém deve ser suspeitado no contexto de lesões tumorais de mandíbula de evolução indolente no idoso. A decisão quanto à conduta cirúrgica ou tratamento sistêmico é decisiva no sucesso do tratamento oncológico e deve priorizar qualidade de vida com vistas a poupar o paciente de toxicidade farmacológica e trazer benefício em prevenir recidiva da lesão.

168 HISTIOCITOSE ISOLADA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL: RELATO DE CASO

Maman MJC, Bonetti DF, Mucillo GM, Silva NC, Schmoeller RN, Ricci VHP

Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC, Brasil

Introdução: A histiocitose é um distúrbio raro que pode atingir qualquer órgão, mas é mais comum em ossos. A maioria dos pacientes acometidos tem de um a três anos. Tem incidência de dois a cinco casos por milhão em crianças e um a dois casos por milhão em adultos, predomina em homens brancos e, desses, apenas 6% têm acometimento de sistema nervoso central, a minoria é de forma isolada. **Objetivo**: Relatar um caso muito raro de histiocitose, acrescentar mais informações sobre a doença, seu curso e tratamento. **Material e métodos**: Relato feito por meio de coleta de dados com revisão de prontuários e resultados de exames. **Resultados**: Paciente feminina, 19 anos, baixa estatura, tabagista, diabetes *insipidus* e cefaleia crônica desde os dois anos, amenorreia secundária e disfunção cognitiva, internada para investigar tetraparesia assimétrica havia dois meses, com dor em membros inferiores e hipoestesia de membro superior direito. Ao exame físico, apresentou marcha paraparética espástica, hiperreflexia global e clônus esgotável em membros inferiores. A ressonância magnética de encéfalo evidenciou área simétrica de alteração de sinal dos núcleos denteados e tegmento pontino, provavelmente relacionado à reação imune à histiocitose de células de Langerhans prévia. Foi iniciada quimioterapia segundo Protocolo *Langerhans Cell Histiocytosis* (2009), houve melhoria dos sintomas. Paciente apresentou melhoria da deambulação e das parestesias após a terceira sessão do primeiro curso de quimioterapia; ainda apresenta crises convulsivas e incontinência urinária esporádicas, porém a ressonância magnética atual demonstra pequena lesão com hipersinal T2 na substância branca do lobo esquerdo parietal esquerdo inespecífica, o que sugere melhoria do quadro. **Discussão**: No caso de acometimento de sistema nervoso central, os locais mais comumente acometidos são o hipotálamo e estruturas vizinhas. Habitualmente tem curso indolente e subagudo, iniciou com diabetes *insipidus* na infância e outros sintomas mais tardiamente. Entre todos os pacientes com diabetes *insipidus* isolado, cerca de 15% são secundários à histiocitose. Os sintomas mais comuns nesse caso são diabetes, ataxia e disfunção cognitiva, pode haver déficit neuropsicológico, hipogonadismo, insuficiência de crescimento e anormalidades de metabolismo da glicose. Na ressonância magnética, a forma clássica é de perda de ponto brilhante posterior da glândula pituitária, com haste hipofisária alargada. O diagnóstico é firmado com avaliação histopatológica e imunofenotipagem, prefere lesões ósseas ou de pele. Devido ao acometimento isolado de sistema nervoso central, neste presente caso, o diagnóstico foi estabelecido por meio da suspeita clínica devido ao quadro de diabetes *insipidus* desde a infância associado às manifestações neurológicas, juntamente com alterações no exame de imagem altamente sugestivas da doença, além de apresentar melhoria após protocolo específico de quimioterapia. **Conclusão**: A histiocitose tem importância clínica em função de sua raridade e dificuldade de diagnóstico, principalmente quando isolada no sistema nervoso central. Ressalta-se que o diagnóstico definitivo é confirmado por análise histopatológica, não feito na paciente em questão pela dificuldade de acesso para o procedimento na área acometida (núcleos denteados e tegmento pontino).

169 SÍNDROME DE SWEET EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

Fonseca GS, Pinto AFDA, Silveira SCF, Oliveira LR, Pardi VAS, Silva JHA

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

Introdução: A síndrome de Sweet (SS) corresponde à condição caracterizada por lesões cutâneas eritematosas e dolorosas decorrentes de infiltrado dérmico-neutrofílico. Pode estar acompanhada de febre e alterações laboratoriais inespecíficas em contexto de malignidade, gestação ou estado inflamatório e/ou infeccioso, e geralmente apresenta boa resposta à corticoterapia. **Relato de caso**: Paciente de 47 anos, sexo feminino, em quimioterapia de indução para leucemia mieloide aguda (LMA), evoluiu com síndrome febril e lesões eritematosas em antebraço, pescoço, tórax e dorso. Foram feitas biópsias de pele, confirmaram, em conjunto com critérios clínicos e laboratoriais, o diagnóstico de síndrome de Sweet. Tratamento específico com corticoide resultou em controle e desparecimento de lesões, sem recorrência. **Discussão**: A síndrome de Sweet predomina em adultos do sexo feminino, a febre é o sinal mais comum. Entre as malignidades associadas, leucemia mieloide aguda e síndromes mielodisplásicas são as mais frequentes. Histologicamente o infiltrado dérmico neutrofílico de intensidade variável demonstra leucocitoclasia, sem vasculite evidente. **Conclusão**: Por tratar-se de entidade com apresentação heterogênea e geralmente associada à doença de base, destaca-se a importância da adequada investigação histopatológica de lesões cutâneas suspeitas por patologista experiente.

170 SEPTIC SHOCK AND EARLY DEATH IN HEMATOLOGIC PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA

Guaraná M[a], Nouér SA[b], Nucci M[b]

[a] *Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[b] *Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

Introduction: Febrile neutropenia (FN) is a common emergency in hematological patients undergoing chemotherapy and may be complicated by septic shock (SS) at the onset of fever. **Objective:** To define the incidence and the epidemiology of septic shock and whether it is associated with early death in hematologic patients with FN. **Methods:** We retrospectively reviewed all episodes of FN from 2003 to 2017 and analyzed baseline characteristics, clinical manifestations, classification of the febrile episode, blood cultures, SS, and early death (death in the first 72h of FN). Factors associated with SS and early death were identified using univariate (Fisher, Chi-squared, Wilcoxon test) and multivariate (logistic regression) analyses. **Results:** During this 15-year period, 1,312 episodes of FN in 827 patients were recorded. The median age was 48 years (range 6-83) and 58.5% were males. The main underlying diseases were acute myeloid leukemia (AML, 27.2%), multiple myeloma (MM, 22.8%), non-Hodgkin lymphoma (NHL, 17.8%), acute lymphoid leukemia (ALL, 13.5%), and Hodgkin's lymphoma (HL, 10.5%). Overall, 38.8% underwent hematopoietic cell transplantation (HCT, 31.9% autologous and 6.9% allogeneic). Antibacterial prophylaxis with quinolone was given in 45.0% of episodes. The median duration of neutropenia was 9 days (range 1-159). The classification of FN was as follows: fever of unknown origin 50.3%, bacteremia 29.8%, clinically documented 14.8%, and microbiologically documented infection 5.1%. Blood cultures collected on the first day of FN were positive in 28.0% of episodes: Gram-negative 15.2%, Gram-positive, 12.0%, polymicrobial 0.4%, and fungal 0.4%. The most frequent agents were coagulase-negative staphylococci (6.6%), E. coli (5.8%), K. pneumonie (2.8%), viridans streptococci (2.4%), P. aeruginosa (2.2%) and S. aureus (1.6%). SS occurred in 42 episodes (3.2%) and early death in 16 (1.2%). The only variable associated with SS was E. coli bacteremia (28.6% vs. 5.0% in episodes without E. coli bacteremia, $p < 0.001$). Of note, Gram-positive bacteremia was not associated with SS (11.9% vs. 12.0%, $p = 1.00$). The death rate of episodes with SS was significantly higher (7.1% vs. 1.0% without SS, $p = 0.01$). Predictors of early death by multivariate analysis were SS (odds ratio [OR] 10.55, 95% confidence interval [95% CI] 2.70 – 41.25, $p = 0.001$), pneumonia (OR 10.08, 95% CI 2.82 – 36.04, $p < 0.001$), and bacteremia due to P. aeruginosa (OR 8.27, 95% CI 1.99 – 34.46, $p = 0.004$). **Discussion:** We observed a low incidence of SS in FN (3.2%). E. coli bacteremia was the only variable associated with SS. By contrast, P. aeruginosa was associated with early death. **Conclusion:** These data challenge the use of empiric vancomycin in febrile neutropenic patients with SS.

171 MODULAÇÃO DA VIABILIDADE E PROLIFERAÇÃO DE LINFÓCITOS T E DA GERAÇÃO DE LINFÓCITOS T REGULATÓRIOS PELO PEPTÍDEO LL-37

Ramos DSA[a], Carvalho AES[a], Lacerda MG[a], Serejo TRT[a], Franco OL[b], Pereira RW[b], Carvalho JL[b], Neves FAR[a], Araújo FS[a]

[a] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil*

LL-37 é um peptídeo antimicrobiano da família das catelicidinas com atividade contra bactérias, fungos e patógenos virais. Além da sua atividade antimicrobiana, LL-37 parece modular processos celulares, como angiogênese, cicatrização e apoptose. Atualmente, diversos estudos têm sido conduzidos com objetivo de se elucidar a influência de LL-37 sobre a resposta imune. Neste estudo, usamos a técnica citometria de fluxo para avaliar os efeitos do LL-37 sobre a proliferação e ativação de células T. Além disso, avaliamos a influência desse peptídeo sobre a geração de linfócitos T regulatórios (Tregs) em ambiente inflamatório (induzido por fito-hemaglutinina) e não inflamatório. Por fim, determinamos por PCR em tempo real os níveis de expressão de fatores inflamatórios como INF-γ, TNF e TGF-β em células mononucleares do sangue periférico (CMSP) expostas ao peptídeo LL-37. É interessante, pois o tratamento com LL-37 realçou a viabilidade das CMSP e promoveu um amplo efeito modulatório sobre a resposta dos linfócitos T. Em meio inflamatório, o peptídeo LL-37 diminuiu a proliferação das células T e realçou a geração de Tregs. Ademais, foi notado que, quando em meio não inflamatório, LL-37 induz a expressão de fatores pró-inflamatórios em CMSP; entretanto, em situação de inflamação, a expressão desses fatores é completamente atenuada por esse peptídeo. Esses resultados são importantes para o campo da imunoterapia e mostram que o uso de LL-37 deve ser cuidadosamente avaliado, pois o microambiente desempenha papel crucial na resposta das células imunes a esse peptídeo.

Financiamento: Capes, CNPq e FAPDF.

172 EVIDENCE OF LOW-GRADE PLATELET ACTIVATION IN SYMPTOMATIC PLASMODIUM VIVAX MALARIA PATIENTS

Dos-Santos JCK[a], Silva-Filho JL[a], Paula EV[b], Lacerda MVG[c], Lopes SCP[d], Costa FTM[a]

[a] *Laboratório de Doenças Tropicais, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[c] *Fundação de Medicina Tropical Heitor Vieira Dourado, Manaus, AM, Brazil*
[d] *Instituto Leônidas e Maria Deane, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Manaus, AM, Brazil*

Introduction: Platelets have been implicated in the pathogenesis of malaria, and thrombocytopenia is the most common hematological alteration associated with this condition. However, although platelets have been extensively studied in the context of this disease, their role in the pathogenesis of malaria is still ill-defined, especially for P. vivax infection. In this study, we assessed systemic platelet activation and possible effects on endothelial cells in vivax malaria. **Material and methods:** This study was approved by the FMT-HVD Ethics Committee under CAAE: 54234216.1.0000.0005. Blood from malaria patients and controls was collected in ACD (15%). Complete blood counts were performed within 15 minutes in a Sysmex KX21N counter. Platelets were stained for flow cytometry, with PAC-1, anti-CD62P and anti-CD61. To assess activation, HUVEC were stained with either anti-ICAM-1 or anti-E-selectin after incubation with platelets for 6 hours. Platelet activation-related markers (CD40L, CD62P, CXCL4) were measured in poor platelet plasma with a multiplex-based assay (R&D Systems). The values of each mediator were inserted in the R software (v 3.4.3) to generate heatmaps, to perform K-means clustering and Principal Component analysis. In addition, we determined pair-wise Pearson's

correlation coefficients to generate correlation networks. **Results:** In total, 65 patients were evaluated. Platelet counts were significantly reduced in malaria patients (mean ± SD, 89.0 ± 41.3 x 10^3/mm^3) compared to controls (245.5 ± 52.1 x 10^3/mm^3), with platelets presenting a higher MPV. Surface markers or platelet activation did not differ between patients and controls, but CD40L plasma levels were significantly higher in patients, with CD62P and CXCL4 presenting nonsignificant trends towards higher levels. Plasma from malaria patients failed to induce platelet activation, and the platelet-induced endothelial activation did not differ between the groups when platelets from patients or healthy controls were used. Circulating markers of endothelial activation were positively associated with CD40L and CD62P and negatively associated with platelet counts. **Discussion and conclusion:** While we were not able to demonstrate the expression of platelet activation markers in vivax malaria patients, the findings of elevated circulating CD40L and MPV indicate that some grade of platelet activation is present in this disease. In addition, the pattern of the associations observed between endothelial cell activation and platelet activation biomarkers further support that platelets exert an endothelium-mediated pathogenic effect in malaria, suggesting platelet adhesion as one of the causes of thrombocytopenia in this disease. Additional studies are warranted to explore whether platelet adhesion to endothelial cells occur in vivo.

173 CRIPTOCOCOSE MEDULAR EM PACIENTE HIV POSITIVO

Souza GRM, Romeiro PHC, Silva JF, Vivas YAV, Magalhães APS, Mayrink GTC, Riani LR, Ferreira AA, Grunewald STF, Neto AEH

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

Objetivo: Relatar caso de paciente HIV positivo com quadro de criptococose disseminada com invasão medular. **Material e métodos**: Revisão de literatura e prontuário. **Relato de caso**: LPFF, 35 anos, admitido em janeiro de 2018 com histórico de episódios febris recorrentes associados a cefaleia, perda de acuidade visual e rebaixamento do nível de consciência com períodos confusionais. O paciente era portador de HIV sem acompanhamento, com demais sorologias (sífilis, toxoplasmose, CMV e HTLV) negativas. Hemograma mostrava bicitopenia, com contagem de leucócitos: 1010/mm^3 e plaquetas: 115.000/mm^3. Iniciou-se antibioticoterapia empírica com vistas à cobertura de meningite. Punção liquórica inicial constatou positividade ao nanquim e BAAR negativo. Culturas de admissão evidenciaram crescimento de leveduras no sangue e presença de *cryptococcus neoformans* no líquor, foi então iniciada terapia com anfotericina B deoxicolato (1 mg/kg/dia) em associação com fluconazol (800 mg/dia). Ao longo dos dias evoluiu com pancitopenia, foi feito estudo de medula óssea que constatou hipocelularidade, elevação de relação G:E e achados de displasia, histiócitos e alterações reacionais sugestivas de infecção oportunista relacionada ao HIV. Nesse dia, o hemograma evidenciava hemoglobina: 7,6 g/dL; contagem de leucócitos: 608/mm e plaquetas: 55.200/mm^3. Em mielograma foram detectadas estruturas encapsuladas intracelulares. Imunossuprimido grave (CD4: 2), iniciou terapia antirretroviral. Fez mais de 30 dias de tratamento, manteve persistência de positividade em culturas de controle, evoluiu para óbito por complicações sépticas. **Discussão**: A criptococose é uma doença infecciosa de distribuição mundial e amplo espectro clínico, comumente apresenta-se com envolvimento de sistemas neurológico, pulmonar ou cutâneo. A infiltração da medula óssea é menos reportada. Com a progressão da Aids nos anos 1980, notou-se aumento significativo na incidência da doença, principalmente em pacientes com contagens de CD4 abaixo de 100 células/mm^3. O diagnóstico pode ser estabelecido pela detecção direta do fungo por meios de cultura e histopatologia, com a evidência da cápsula polissacarídica pelo PAS, GMS ou mucicarmina, ou por métodos sorológicos. A presença do criptococo na medula óssea pode gerar citopenias, fazem-se igualmente importantes a avaliação do aspirado e a biópsia de medula óssea. A biópsia mostra maior sensibilidade diagnóstica, com a detecção de aglomerados de leveduras encapsuladas, intra ou extracelulares. A terapia inicial de primeira linha em pacientes HIV positivos consiste na associação de anfotericina B (0,7-1 mg/kg/dia) com flucitosina (100 mg/kd/dia), pode ser substituída na sua indisponibilidade por fluconazol (800 mg/dia). Recomenda-se terapia de manutenção com fluconazol em doses elevadas por oito semanas, é considerada falência terapêutica a persistência de culturas positivas no 14º dia. **Conclusão**: Apesar dos avanços na terapia antirretroviral, as taxas de subtratamento ainda são elevadas, faz-se necessária a conscientização dos pacientes HIV positivos sobre a gravidade das complicações relacionadas à imunossupressão. A criptococose disseminada tem altas taxas de morbimortalidade, deve ser instituído tratamento correto precocemente.

174 ACHADOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS E DA MEDULA ÓSSEA EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE LEISHMANIOSE VISCERAL

Soares TCM[a,b,c], Teles LF[a,b], Urias EVR[a], Goncalves AMS[b], Urias CR[a], Soares FM[c], Cangussu LML[a]

[a] *Universidade Estadual de Montes Claros (Unimontes), Montes Claros, MG, Brasil*
[b] *Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Montes Claros, MG, Brasil*
[c] *Faculdades Integradas Pitágoras de Montes Claros (FIP-MOC), Montes Claros, MG, Brasil*

Objetivo: Analisar os achados clínicos, laboratoriais e da medula óssea em indivíduos portadores de leishmaniose visceral (LV). **Material e métodos**: Estudo transversal, analítico e descritivo em 20 indivíduos portadores de LV, de ambos os sexos, com faixa etária variável. O estudo foi feito de agosto de 2015 a janeiro de 2016 em pacientes internados no Hospital Universitário Clemente de Faria da Unimontes, região de alta endemicidade e centro de referência em leishmanioses. Após a identificação do parasita nas lâminas com ocular de 10X e objetiva de 100X, a densidade parasitária foi assinalada por meio de uma escala logarítmica que varia de 0 (nenhum parasita por 1.000 campos de imersão em óleo) a +6 (> 100 parasitas por campo) com base nos critérios da OMS para o diagnóstico da LV. **Resultados**: Conforme já consolidado na literatura, observamos febre e esplenomegalia em 20/20 indivíduos (100%). Sinais considerados de gravidade, como manifestações hemorrágicas e icterícia somente em 1/20 (5%). Os achados laboratoriais revelaram anemia nos 20/20 indivíduos estudados (100%), a concentração de hemoglobina variou de 4,4 a 9,5 g/dL e microcitose em 19/20 (95%), leucopenia varia de 1.000 a 3.420 leucócitos/mm^3 em 13/20 (65%) e trombocitopenia foi evidente em 14/20 (70,0%), com uma contagem de plaquetas que variou de 19.000 a 121.000/mm^3. A avaliação da medula óssea evidenciou uma baixa densidade parasitária em 14/20 (70%) e moderada densidade parasitária em 4/20 (20%). Hiperplasia eritrocítica estava presente em 19/20 (95%) e diseritropoiese em 20/20 (100%). Hemofagocitose foi observada em 4/20 (20%). **Discussão**: A leishmaniose é uma enfermidade provocada por mais de 20 espécies do gênero *Leishmania* e é transmitida aos seres humanos por 30 diferentes espécies de flebotomíneos. Essa zoonose é endêmica em 98 países, 90% dos casos novos estão concentrados na Índia, no Nepal, Sudão, em Bangladesh, na Etiópia e no Brasil. O Brasil detém 90% dos casos humanos de leishmaniose das Américas. O período de incubação da LV tem uma duração entre dois e seis meses, os sinais e sintomas caracterizam-se por febre geralmente intermitente, calafrios, fadiga, hiporexia, perda de peso, hepatoesplenomegalia, causam distensão abdominal, dor, palidez cutânea e, por vezes, sangramento. A LV, se não tratada, é fatal e mesmo com tratamento a taxa de letalidade varia de 4% a 10%. Segundo o Ministério da Saúde, nos últimos dez anos constatou-se um aumento da sua letalidade em diversas regiões do país. O diagnóstico tardio tem se apresentado como um dos principais fatores que contribuem para o aumento dessa letalidade. **Conclusão**: A compreensão dos fatores que podem predispor alguns indivíduos a desenvolverem a LV e dos fatores que podem controlar a infecção é de extrema importância para o controle da doença e de sua letalidade e para o desenvolvimento de imunoprofilaxia. Observa-se uma necessidade de maiores estudos no âmbito clínico, parasitário, genético e imunológico da LV em áreas endêmicas.

175 DOENÇA DE ROSAI DORFMAN COM MASSA MEDIASTINAL E EVOLUÇÃO FATAL: RELATO DE CASO

Tassi GG, Pereira IR, Balbino IR, Santos JSOS, Silva LM, Duch CR

Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil

Objetivo: Descrever o caso de paciente diagnosticada com doença de Rosai Dorfman (DRD) com massa mediastinal, no intuito de ampliar as informações sobre a doença, pela análise de aspectos clínicos, epidemiológicos, terapêuticos e fisiopatológicos. **Relato de caso**: DPT, femini-

no, 65 anos, branca, havia nove meses apresentara linfonodomegalia cervical bilateral dolorosa à palpação com crescimento progressivo, associada à perda de peso (10 kg em cinco meses), sudorese noturna, tontura, astenia, inapetência, febre intermitente sem fatores de melhora e disfagia progressiva. Ao exame físico, BEG, CHAA, presença de linfonodos cervicais bilaterais de aproximadamente 3 cm, móveis, indolores, fibroelásticos e linfonodo palpável na região inguinal, bilateral, de 1 cm, móvel, indolor e consistência fibroelástica. A US cervical confirmou linfonodomegalia cervical bilateral. Posteriormente, fez-se biópsia do gânglio cervical. Na imuno-histoquímica houve positividade para proteína S100. O diagnóstico histopatológico definiu histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça (DRD). A TC de tórax revelou aumento volumétrico de linfonodos mediastinais e cadeias paratraqueais. Na TC de pescoço, linfonodomegalia em todas as cadeias cervicais bilateralmente com aspecto neoplásico. A sorologia para hepatite B e C foi negativa, IgG para Epstein-Barr positivo e IgM negativo. Optou-se pelo tratamento com prednisona. Laboratorialmente observou Hb de 13,2 g/dL, leucócitos de 11.900 células/mm³ e VHS 45 mm/hora. Pela persistência da odinofagia tentou-se a associação com AINE. Três meses após, houve pioria clínica evidente e progressão maciça da linfonodomegalia. As TC de pescoço demonstraram múltiplas linfonodomegalias. Paciente evoluiu com instabilidade hemodinâmica, choque séptico de foco pulmonar, refratário com SARA, e insuficiência renal aguda, que a levaram a óbito. **Discussão**: A DRD caracteriza-se por ser insidiosa com fase ativa prolongada, cursa com remissão espontânea e recorrências subsequentes. Sua etiologia é desconhecida, mas existem duas frentes de estudo: uma defende alteração do sistema imunológico a um estímulo e outra refere-se a uma resposta contra um agente infeccioso. Pode apresentar-se na forma nodal e/ou extranodal, aquela é um distúrbio inflamatório/hiperplásico que geralmente tem regressão espontânea, já essa associa-se ao crescimento indolente e recidivante após anos de regressão da doença. Apresenta-se por linfadenopatia cervical bilateral e indolor, associada a febre, astenia, perda de peso e sudorese noturna, dificultaram o diagnóstico diferencial, pelo curso clínico ser indolente. O diagnóstico é histopatológico, caracterizado pela proliferação de células histiocíticas, com linfócitos presentes no seu citoplasma (emperipolese) e com células de tamanhos variados. Além disso, também há infiltração linfoplasmática difusa, corpos de Russell e histiócitos espumosos. A imuno-histoquímica confirma através da positividade para proteína S-100 e ausência de CD1a. **Conclusão**: A DRD é uma desordem histiocitária proliferativa, rara, autolimitada, benigna, com difícil confirmação diagnóstica, obtida pelo achado de emperipolese e presença de histiócitos S 100 positivo. Não há um consenso para o início do tratamento nem um protocolo a ser seguido. Esse fato, atrelado a um diagnóstico obscuro, permite que uma evolução possivelmente de curso benigno e remissão espontânea culmine em óbito.

176 SÉRIE DE CASOS DE DOENÇAS HISTIOCITÁRIAS DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO HUCFF-UFRJ

Valviesse VRGA, Ribeiro SDM, Goveia LMC, Machado LV, Silva JARE, Milito CB, Azambuja D, Toebe BL, Turon KPU, Portugal RD

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

Objetivo: Relatar uma série de casos de doenças histiocitárias do Serviço de Hematologia do HUCFF-UFRJ entre março de 2017 e março de 2018. **Material e métodos**: Usaram-se revisão de prontuário e revisão de literatura. **Resultados**: No período, houve oito pacientes com doenças histiocitárias, desses dois com doenças do grupo L (25%), três com doenças do grupo R (37,5%) e três com doenças do grupo H (37,5%). Dentre os pacientes analisados, as manifestações foram: lesões ósseas (37,5%), lesões cutâneas ou cutaneomucosas na cavidade oral (37,5%). Todos os pacientes com linfo-histiocitose hematofagocítica se apresentaram com febre, esplenomegalia e pancitopenia e só se definiu agente desencadeante em um deles (histoplasmose em paciente com Aids). Um dos pacientes, portador de histiocitose de células de Langerhans, apresentou recaída no sistema nervoso central após seis anos de remissão, com lesão cerebelar. Dentre os oito pacientes, dois apresentaram doenças associadas, síndrome de Sjögren em um dos pacientes com doença de Rosai Dorfmann e HIV em um paciente com linfo-histiocitose hematofagocítica. Em relação ao tratamento, um dos pacientes não teve indicação de tratamento. Todos os pacientes com linfo-histiocitose hematofagocítica evoluíram a óbito, o tratamento com quimioterapia foi iniciado em dois dos três pacientes (protocolo HLH 2004). O paciente com histiocitose de célula de Langerhans foi submetido a três linhas de tratamento, no momento em recaída no sistema nervoso central (SNC) e na quarta linha de tratamento. Um paciente apresentou associação de duas doenças histiocitárias do grupo L, histiocitose de células de Langerhans cutânea e doença de Erdheim Chester pulmonar e evoluiu a óbito sem condições de tratamento. **Discussão**: As histiocitoses são doenças raras caracterizadas pelo acúmulo de células do sistema mononuclear fagocítico. Atualmente, consideram-se cinco grupos de histiocitoses baseados na apresentação clínica, radiológica, histopatológica, fenotípica, genética e molecular. Essas doenças apresentam quadro clínico variável, muitas vezes são associadas a doenças autoimunes e neoplásicas. A linfo-histiocitose hematofagocítica tem alta letalidade, como observado nos casos relatados. A doença de Erdheim Chester tem prognóstico variável e em 20% dos casos os pacientes apresentam lesões da histiocitose de células de Langerhans. A histiocitose de célula de Langerhans pode acometer SNC em 2% a 4% dos casos. A doença de Rosai Dorfmann se apresenta com envolvimento extranodal em 43% dos casos, osso e pele são os dois locais mais frequentes. **Conclusão**: Esta série de casos se torna relevante por descrever doenças raras e pouco relatadas na literatura.

177 DOENÇA DE GAUCHER COMO CAUSA DE ESPLENOMEGALIA EM JOVENS

Prado CGS, Fiorin PR, Toledo LO, Arcadipane MSES, Oliveira DGCM, Oliani LAS

Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ), Jundiaí, SP, Brasil

Objetivo: Dissipar a importância da doença de Gaucher como diagnóstico diferencial de esplenomegalia para instituição de tratamento precoce e melhoria da qualidade de vida. **Relato de caso e discussão**: Paciente de 22 anos com quadro de vômitos matinais com pioria progressiva, de início havia um ano, foi evidenciada esplenomegalia associada a pancitopenia com leucopenia discreta. Iniciada investigação diagnóstica e após exclusão de causas mais comuns para esplenomegalia, optou-se por biópsia de medula óssea, que evidenciou extensa infiltração por histiócitos em aspecto de "papel amassado". Aventada hipótese de doença de Gaucher e feita confirmação diagnóstica com dosagem enzimática. Aguarda início de tratamento com reposição endovenosa até o presente momento. **Conclusão**: Devido ao quadro clínico ser semelhante a diversas outras causas de esplenomegalia, deve-se ressaltar a importância de investigação diagnóstica e ampliar hipóteses nesses casos, visto que o diagnóstico precoce pode influenciar uma melhoria da qualidade de vida desse paciente.

178 FEBRILE NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA TREATED AT A REFERRAL CENTER IN THE AMAZON REGION

Rodrigues ALM[a,b], Nascimento DMD[a,b], Santos GAD[a,b], Leão JA[a,b], Lima JM[c], Reis MLP[a], Leão LBC[a], Bezerra NV[a,c], Carneiro TX[a,c]

[a] *Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brazil*
[b] *Liga Acadêmica de Urgência e Emergência do Pará, Belém, PA, Brazil*
[c] *Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brazil*

Objectives: This study aims to analyze the characteristics of febrile neutropenia episodes in patients with acute leukemia, determining the prevalence of bloodstream infections, the occurrence of multiresistant pathogens and their impact on clinical outcomes. **Methods:** This is a cross-sectional, observational study, which included 107 patients diagnosed with acute leukemia from January 2015 to July 2017 treated at Hospital Ophir Loyola (Belém, Pará, Brazil). Patients were included if cultures were positive up until 60 days after induction therapy for acute leukemia. **Results:** In this study, 54.2% of patients were male, with a median age of 35.1 years (ranging from 14 to 78). Main diagnosis was acute myeloid leukemia (49.5%). Cultures were positive in 45.8% of patients (n = 49), with 65.3% defined as gram negative (n = 32) and 6.1% (n = 3) as fungi. Among the main pathogens were Escherichia coli (20.4%) and Klebsiella pneumoniae (18.4%). Among the bacteria, 26.5% (n = 13) were producers of extended-spectrum beta-lactamases (ESBL) and 29% had resistance to carbapenems. In addition, 67.7% showed resistance to ciprofloxacin. The median survival for patients with negative and positive cultures was 203 and 96 days, respectively (p = 0.148), with no difference in outcomes for either gram-negative and

gram-positive bacteria. For the occurrence of ESBL-producing pathogens, the median survival was 57 days, compared to 193 for non-producers (p = 0.08). **Discussion:** In this study, an occurrence of 45.8% of positive bloodstream cultures was identified during febrile neutropenia associated with induction therapy. The culture positivity rate in this population is higher than in previous reports, usually ranging from 15.2%, as demonstrated by Conn et al. (2017), to 37.7%, as demonstrated by Butts et al. (2017). In our study, gram-negative agents were responsible for 65.3% of positive cultures, supporting other results in Brazil (PETTY et al, 2016). There was a high prevalence of ciprofloxacin resistance (67.7%), a drug recommended by the IDSA and National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines for prophylaxis of infection in high-risk patients (FREIFELD et al, 2011; BADEN et al, 2012). In the present study, 26.5% of the pathogens were classified as ESBL, confirming findings of increasing prevalence of this bacterial form (CHASTAIN et al, 2017) and the impact of this resistance mechanism on non-relapse mortality. **Conclusion:** In the present study, the emergence of multiresistant pathogens in the setting of acute leukemia induction treatment is demonstrated, additionally suggesting an impact on overall survival.

179 INCIDÊNCIA DE PLAQUETOPENIA EM PACIENTES COM ALTERAÇÕES EM LEUCOGRAMA, CORRELACIONANDO DADOS LABORATORIAIS COM DADOS DA LITERATURA SOBRE A AÇÃO DAS PLAQUETAS EM PROCESSOS INFLAMATÓRIOS

Mariano LM, Bachs N, Guandalini R, Campos EVS, Menegati SFP

Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP)/ Cruzeiro do Sul Educacional, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As plaquetas ou trombócitos são células anucleadas que têm funções como regulação da hemostasia por meio das propriedades de adesão, agregação, além de auxiliar o sistema imunológico por meio da quiomicinas e citocinas, informa as outras células sobre a presença de antígenos para combatê-los. Os mediadores plaquetários têm influência em quase todos os processos inflamatórios agudos e crônicos, participa diretamente de alguns, como aterosclerose, artrite reumatoide e metástase de cancros. Estudos recentes mostram que essas células também participam no auxílio na resposta contra infecções bacterianas. Além disso, têm propriedades anti-inflamatórias e infecciosas. Isso é relevante, visto que torna mais objetiva a interpretação de diminuição do número de plaquetas nesses casos, sem que o motivo esteja relacionado ao seu processo de produção ou tenha sofrido interferência de alguma forma, por exemplo, terapia medicamentosa. **Objetivo**: Evidenciar a incidência de plaquetopenias em processos inflamatórios por meio da correlação entre diminuição do número das plaquetas acompanhada por leucocitose ou por outras alterações em leucograma com características inflamatórias. **Material e métodos**: Coleta de dados referente a hemograma de indivíduos atendidos no Hospital Augusto de Oliveira Camargo que apresentavam alterações em leucograma relacionadas a processos inflamatórios, com ou sem leucocitose. A pesquisa retroativa, quantitativa e qualitativa captou informações dos hemogramas feitos de julho a dezembro de 2017. Os dados foram levantados entre 17/05/2018 e 25/06/2018. **Resultados e discussão**: No período avaliado, foram analisados 29.775 hemogramas e, desses, aproximadamente 40% (11.885) apresentaram leucograma com algum tipo de alteração relacionada a processo inflamatório, com ou sem leucocitose, tais como leucocitose com neutrofilia, neutrofilia isolada, desvio à esquerda escalonado ou não e leucocitose isolada. Desses hemogramas com essas alterações, a plaquetopenia esteve presente em 11,1% (1.330), sem que o paciente tivesse histórico de comprometimento de produção plaquetária, doença ou terapia associada à plaquetopenia. **Conclusão**: Os dados evidenciados demostram relevante número de hemogramas com características inflamatórias acompanhadas por plaquetopenia, sabe-se que não existiam nesses hemogramas avaliados outros motivos clínicos ou terapêuticos que justificassem a diminuição do número de plaquetas. Embora não sejam dados definitivos sobre a relação entre essas alterações em leucograma e a presença de plaquetopenia, os achados sugerem que são válidos estudos mais específicos sobre a ação anti-inflamatória e imunológica das plaquetas, o que tornando cada vez mais relevante o que diz a literatura sobre a importância da interpretação do resultado do plaquetograma quando associado a processos inflamatórios.

180 APLASIA PURA DE SÉRIE VERMELHA EM PACIENTE COM IMUNODEFICIÊNCIA VARIÁVEL COMUM

Lucena GS[a], Schloicka LL[b], Lima FAC[b], Aniceto CV[a], Arruda MM[a,b]

[a] *Hospital Regional do Gama da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (HRG/SES-DF), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (Faciplac), Brasília, DF, Brasil*

Objetivo: Relatar um caso de aplasia pura de série vermelha (PRCA) em paciente com imunodeficiência variável comum (CVID), associada a outras manifestações autoimunes e infecções de repetição. **Material e métodos**: Revisão de prontuário e de literatura na plataforma PubMed. **Relato de caso e resultados**: Paciente de 15 anos, feminina, apresentava anemia grave com provas de hemólise alteradas, entretanto com reticulocitopenia. Diagnosticada com deficiência de B12 sem alterações neurológicas, confirmado diagnóstico etiológico de anemia perniciosa após biópsia gástrica compatível, remitiu sintomas com reposição de vitamina B12 e ferro venoso. Contudo, evoluiu durante o seguimento com lesões verrucosas por HPV, disseminadas nos membros, apresentou resposta ruim a imiquimod, além de múltiplas infecções pulmonares e diarreias de repetição. Diagnóstico de CVID confirmado pela dosagem de IgG, IgM e IgA muito abaixo dos valores de referência e incapacidade de montar resposta humoral às vacinas, além de baixos títulos de isoaglutininas. Passou a receber imunoglobulina humana venosa 1 mg/kg/mês de forma regular, com redução dos episódios infecciosos. Aos 21 anos, apresentou hepatite crônica com características clínicas e histológicas de autoimunidade e remissão ao uso de corticoides. Após suspensão desses, manifestou anemia progressiva sintomática grave (hemoglobina 1,9 g/dL, hematócrito 6,4%), com reticulocitopenia relativa e absoluta (reticulócitos < 3.000/mm^3). Biópsia de medula óssea confirmou diagnóstico de aplasia pura de série vermelha (PRCA – menos de 2% de eritroblastos). PCR para parvovírus B19 negativo. Submetida novamente a corticoterapia e imunossupressão com ciclosporina, com ótima resposta nos primeiros dois meses. **Discussão e conclusão**: CVID (OMIM 240500) é imunodeficiência primária caracterizada por prejuízo na diferenciação de linfócitos B com defeito na produção das imunoglobulinas. É a forma mais prevalente de imunodeficiência humoral grave, acomete 1/25.000 indivíduos. "Variável" refere-se à grande heterogeneidade de suas manifestações clínicas, que incluem infecções recorrentes, doença pulmonar crônica, gastrointestinal e autoimunes, com maior suscetibilidade às linfoproliferações. Dentre as autoimunidades (25%), citopenias são bastante comuns, com até 15% de trombocitopenia imune e até 8% de anemia hemolítica autoimune. Todavia, pesquisa no PubMed não retornou relato de PRCA associado à CVID. PRCA é síndrome definida por anemia normocítica/normocrômica, associada a grave reticulocitopenia e redução marcada de precursores eritroides na MO. Pode ser congênita ou adquirida, idiopática ou secundária. Casos adquiridos secundários associam-se a colagenoses, neoplasias linfoproliferativas e não hematológicas, timomas, infecções virais (notadamente o parvovírus B19) e algumas drogas. Vários dos mecanismos por trás da PRCA secundária são imunológicos, mas nem sempre mediados por anticorpos, especialmente na PRCA associada a colagenoses. Nesses casos, o tratamento é corticoterapia imunossupressora (40% de resposta) associada a imunossupressores, ciclosporina é a droga de escolha (75% de resposta). Após estabilização da hemoglobina, a medicação pode ser desmamada lentamente, entretanto alguns pacientes necessitarão de manutenção. Há vários relatos do uso de ciclosporina na CVID para tratar outras autoimunidades, mas se desconhece o risco de desenvolvimento de complicações infecciosas e neoplasias linfoproliferativas associadas à imunossupressão em longo prazo.

181 PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES COM MALÁRIA ATENDIDOS EM HOSPITAL PÚBLICO DE RIO BRANCO, ACRE

Garcez PTL

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

Objetivo: O presente estudo objetivou o estudo do perfil hematológico de pacientes com malária atendidos em 2012 no Hospital de Urgência e Emergência de Rio Branco (HUERB), Acre. **Material e métodos**: Foi desenvolvido um estudo retrospectivo de janeiro a dezembro de 2012. Foram inseridos no estudo 60 pacientes com diagnóstico clínico-labora-

torial de malária e notificados pela vigilância epidemiológica do HUERB. As variáveis trabalhadas foram sexo, faixa etária, perfil hematológico, espécie de plasmódio e grau de parasitemia. **Resultados**: A população mais acometida foi a masculina e faixa acima de 18 anos. Houve predomínio de *Plasmodium vivax* em 95% dos casos. Os resultados do estudo mostraram que anemia, trombocitopenia e linfopenia foram apresentações hematológicas comuns da malária. Outras reações hematológicas relatadas em menor proporção incluem bastocitose, neutropenia, eosinofilia, neutrofilia e monocitose. Não foi evidenciada presença de linfócitos atípicos. As variáveis sexo, faixa etária e grau de parasitemia não interferiram no perfil hematológico. Já a variável espécie de plasmódio foi significativa na alteração da contagem de plaquetas, na qual se verificou trombocitopenia significativa em malária por *Plasmodium vivax* em relação ao *Plasmodium falciparum*. **Discussão**: A malária é um grave problema de saúde pública em termos de morbimortalidade, resulta em mais de 200 milhões de casos e mais de 655.000 mortes todos os anos, gera diversas implicações sociais e econômicas. Em estudo comparativo com literaturas que abordaram o tema, os resultados do presente estudo referentes às variáveis sexo, faixa etária, perfil hematológico, espécie de plasmódio e grau de parasitemia foram condizentes com estudos no Brasil e em outros países acometidos. **Conclusão**: Apesar de não ter havido anemia, leucopenia ou trombocitopenia severas, o referido estudo demonstra risco potencial de transmissão e morbimortalidade por malária em pacientes de Rio Branco, pois a existência do vetor torna vulnerável a transmissão quando há presença de paciente infectado e portador de gametócitos, somado ao fato de que, nos últimos anos, um padrão de complicações clínicas incomuns com casos fatais associados com *P. vivax* tem sido relatado no Brasil, motivo de preocupação para a saúde pública. Vale ressaltar a importância deste estudo no estado do Acre, pois, juntamente com oito estados da Amazônia legal, é responsável por 99,6% dos casos de malária no Brasil.

182 PERFIL DE PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA EM SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO HC-UFMG

Ramos IG, Soares TS, Costa JEML, Duarte FOC, Santana SA

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

Objetivo: Identificar as características dos pacientes com síndrome hemofagocítica (SHF) atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG de janeiro de 2016 a julho de 2018. **Material e métodos**: Série de casos. **Resultados**: Cinco pacientes foram diagnosticados com síndrome hemofagocítica no período contemplado, descritos a seguir: A) 21 anos, sexo masculino, internação para esclarecimento de febre de origem indeterminada (FOI), acompanhado de artralgia com provas reumatológicas negativas, *rash* cor salmão e hepatomegalia que evoluiu com derrame pleural e insuficiência respiratória; B) 19 anos, sexo feminino, portadora de LES em uso de azatioprina e prednisona; C) 58 anos, sexo masculino, portador de espondiloartropatia soronegativa havia cerca de 20 anos, em uso de adalimumabe; D) 44 anos, sexo masculino, portador de síndrome de Cogan com endoprótese aórtica por aneurisma, CDI por TVMS, cardiopatia reumática com necessidade de troca valvar mitral e aórtica mecânica, AVEi cardioembólico provável; E) 33 anos, sexo feminino, previamente hígida, em tratamento de blefarite em OD sem etiologia definida e dacrocistite em OE. **Discussão**: A SHF é uma doença imunomediada (Kleynberg et al., 2012), rara e ameaçadora à vida, primeiramente descrita em 1939 por pediatras (Scott e Robb-Smith). Manifesta-se por febre, hepatoesplenomegalia, citopenia e achado de ativação macrofágica nos órgãos hematopoiéticos. Pode ser classificada em primária (genética) ou secundária (adquirida, associada a vírus, autoimune, drogas, neoplasias), apesar de que um terço ainda não se associa a causa definida (Ramos-Casals et al., 2013). Em nossa série de casos, as principais etiologias foram doenças reumatológicas e infecciosas, como descrito na literatura. No caso do paciente A foi secundária à doença de Still. O caso B foi secundário ao quadro de LES associado a suspeita de infecção por EBV, pois tinha a sorologia IgG e IGM positiva, PCR para EBV não disponível. O paciente C foi secundário a *Histoplasma capsulatum*, diagnóstico cito-histológico. A imunodeficiência desencadeada por uso de anti-TNF, como adalimumabe, é um fator predisponente a histoplasmose (Olso et al., 2011). O paciente D apresentava PCR e IFI positivos para leishmaniose visceral, foi iniciado tratamento com anfotericina B lipossomal. A paciente E tinha história familiar positiva para artrite reumatoide, mas não preenchia critérios para doença reumatológica. Na investigação, confirmado PCR EBV positivo. Todos os pacientes usaram a imunossupressão como base do tratamento de acordo com o protocolo HLH-2004 associado ao tratamento da doença de base, exceto a paciente que apresentava SH secundária a EBV, devido à confirmação pós-morte (Henter et al., 2007). Os pacientes C e E evoluíram a óbito. Os demais responderam bem ao tratamento. **Conclusão**: A SHF está em progressão de construção de conhecimento científico. Trata-se de condição rara e ainda pouco estudada em adultos com necessidade de alta suspeição, já que o atraso no diagnóstico é um fator que leva a alta mortalidade.

183 PANCITOPENIA ASSOCIADA A SARCOIDOSE

Ribeiro SDM, Valviesse VRGA, Goveia LMC, Fernandes B, Mesquita CA, Guimarães LA, Silva FM, Dalfeor R, Turon KPU, Portugal RD

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

Introdução: A sarcoidose é uma desordem inflamatória multissistêmica de etiologia ainda não conhecida caracterizada por granulomas não caseosos em seus tecidos afetados. Suas principais manifestações são pulmonares, assim como sintomas constitucionais, como perda de peso, sudorese e fadiga. Manifestações hematológicas como anemia e trombocitopenia imunes são as mais usuais, pancitopenia incomum. O envolvimento da medula óssea pode chegar a 30%-40% segundo relatos da literatura, porém sem acarretar citopenias. **Objetivo**: Relatar caso de pancitopenia como manifestação inicial de sarcoidose. **Material e métodos**: Relato de caso por meio de revisão de prontuário e confronto com os dados da literatura. **Relato de caso**: Paciente de 18 anos, sexo feminino, encaminhada após investigação em unidade básica por pancitopenia mantida evidenciada em hemograma de rotina havia dois anos, assintomática. Hemograma na ocasião com hemoglobina de 10,7 g/dL, hematócrito de 33,3%, 3.020 leucócitos com 422 segmentados e 13.000 plaquetas. Feita propedêutica inicial, excluídas causas carenciais e infecciosas, sorologias virais negativas, pesquisa de HPN negativa e feito esfregaço periférico que confirmou pancitopenia. Feito aspirado e biópsia de medula óssea com sinais de displasia, coletada citogenética, porém sem metáfase. Permanecia em acompanhamento ambulatorial quando cinco meses após foi internada por febre, tosse seca e pioria das citopenias. Feita tomografia de tórax que evidenciou múltiplos nódulos bilaterais com densidades de partes moles, alguns com sinal do halo, linfonodos mediastinais e axilares bilaterais e abdômen com hepatoesplenomegalia e linfonodomegalias retroperitoneais. Fez broncoscopia com cultura, galactomanana, BAAR e *geneexpert* negativos. Optamos por repetir a avaliação da medula óssea com novo aspirado e biópsia: estavam as características sugestivas de displasia e dessa vez citogenética mostrou cariótipo normal. Feita, então, biópsia de linfonodo mediastinal por mediastinoscopia que mostrou granuloma não caseoso. Iniciada terapia com corticosteroide com melhoria expressiva das citopenias. Após esse resultado, feita revisão da biópsia de medula prévia com achado de granuloma não caseoso em formação. **Discussão**: A sarcoidose usualmente apresenta-se em pacientes entre 20 e 60 anos e por vezes o diagnóstico é incidental por achados radiográficos. As manifestações extrapulmonares podem ser cutâneas, oftálmicas, cardiovasculares e neurológicas em sua maioria. Manifestações hematológicas ocorrem na forma de anemia de inflamação ou imune, porém a ocorrência de anemia e leucopenia simultaneamente deve levantar a hipótese de envolvimento da medula óssea. O tratamento é baseado no uso de glicocorticoide por períodos de até doze meses. Alguns pacientes se mostram refratários ou intolerantes. Com isso imunomoduladores como metotrexate e azatioprina podem ser usados. **Conclusão**: O caso apresentado ressalta a sarcoidose como diagnóstico diferencial em pacientes jovens com pancitopenia. Nessa paciente as apresentações extrapulmonares se manifestaram cerca de dois anos antes dos achados clássicos, o que dificultou o diagnóstico adequado.

184 RESULTADOS FALSO-NEGATIVOS EM HEMOGRAMAS ANALISADOS EM CONTADORES AUTOMATIZADOS

Penteado RMC, Barroso RS, Passaro MS, Saldanha AFA, Mendes CEA, Villarinho AAR, Guerra JCC

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A avaliação do sistema hematopoiético e a identificação de doenças hematológicas são inicialmente feitas por meio da análise dos elementos celulares do sangue. Assim, o hemograma é um dos exames laboratoriais mais solicitados na prática médica. A maior parte dos laboratórios usa analisadores automatizados, que apresentam *flags* que indicam a necessidade da análise do esfregaço de sangue periférico. Apesar de analisadores automatizados permitirem que laboratórios clínicos analisem eficientemente grande quantidade de amostras, com maior acurácia e precisão na quantificação de células sanguíneas, uma proporção significativa de amostras necessita de avaliação manual para diagnosticar anormalidades morfológicas. Estudos de desempenho do analisador XN (Sysmex), demonstram uma boa concordância na contagem diferencial com contagem manual e séries anteriores, por exemplo XE (Sysmex), no entanto há relatos de comprometimento na identificação de blastos em pequena quantidade no sangue periférico, entre outras variáveis e sensibilidades nos demais *flags* qualitativos. **Objetivo**: Apresentar dois casos clínicos em que os hemogramas apresentaram resultados falso-negativos em equipamento XN (Sysmex). **Material e métodos**: Serão descritos dois casos clínicos em que os analisadores automatizados não sinalizaram *flags* de blastos e a contagem de eosinófilos anômalos. **Resultados**: Caso 1 – MVM, 65 anos, diagnosticado com SMD com excesso de blastos tipo 2 em 2017, em tratamento com azacitidina 75 mg/m^2. Faz hemograma para controle. O hemograma não apresentou critérios para análise morfológica em esfregaço de sangue periférico. Após solicitação médica, feita revisão médica, evidenciados 3% de blastos. Feita reavaliação medular, apresentou em imunofenotipagem de medula óssea 14,0% de células progenitoras CD34+ que expressam CD13, CD33, CD38, CD71, CD117 e HLA-DR que correspondem a blastos mieloides. Caso 2 – HAA, 10 anos, procura o serviço de emergência com quadro de febre, *rash* cutâneo, inapetência e mal-estar havia cinco dias. Feito hemograma que evidenciou 0% de eosinófilos, com *flag abnormal WBC Scattergram*. Feita a revisão microscópica do esfregaço de sangue periférico, o qual evidenciou a presença de 65% de eosinófilos anômalos e 3% de blastos. Mielograma compatível com leucemia linfoide aguda. **Discussão**: Esses casos demonstram casos reais de não identificação de pequena quantidade de blastos em pacientes com doença medular avançada (síndrome mielodisplásica com excesso de blastos e leucemia aguda, respectivamente). Em casos de ausência de outros critérios para revisão morfológica de lâmina, os hemogramas poderiam ser liberados sem a identificação dessa anormalidade. **Conclusão**: Os contadores automatizados trouxeram produtividade e rapidez para a feitura de hemogramas. No entanto, eles não são capazes de identificar 100% das anormalidades encontradas e resultados falso-negativos podem ocorrer, inclusive na presença de pequena quantidade de blastos circulantes.

185 EFEITO DO ESTÍMULO COM IL-2 NA RESPOSTA IMUNE MEDIADA POR GRÂNULOS EM LINFÓCITOS CITOTÓXICOS

Calado ML, Silveira LS, Souza BMB, Vito FB, Moraes-Souza H

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

Introdução: A IL-2 é uma citocina que estimula o crescimento de células T e aumenta a atividade citolítica das células *natural killer* (NK). A perforina e as granzimas são proteínas que desempenham um papel relevante na citotoxicidade dessas células e seu nível de expressão pode ser regulado direta ou indiretamente por várias citocinas. **Objetivo**: Quantificar as células T CD8+ e NK que expressam perforina e granzima B antes e após o estímulo com IL-2, bem como avaliar a expressão dos genes que codificam perforina, granzima B, IFN-γ e IL-2 em indivíduos saudáveis. **Material e métodos**: A casuística foi composta por 20 indivíduos saudáveis (idade média: 44 anos), que tiveram as células mononucleares do sangue periférico isoladas e incubadas com e sem o estímulo de IL-2 (200 U/mL) em estufa de CO_2 por 48 horas. A quantificação de células T CD8+ e NK foi feita por citometria de fluxo com os seguintes anticorpos: antiperforina PE clone DG9, antiperforina PerCP clone BD48, antigranzima B FITC, anti-CD8 PE-Cy5.5 ou FITC e anti-CD56 PE-Cy7. A quantificação da expressão dos genes de interesse foi feita por qPCR, com sondas TaqMan. **Resultados**: Observamos um aumento significativo de células T CD8+ após a estimulação com IL-2. Essa citocina também aumentou significativamente a quantidade de células T CD8+ e NK que expressavam perforina global (clone BD48) e relacionada aos grânulos (clone DG9), bem como a intensidade média de fluorescência de ambos os clones de perforina. O estímulo também aumentou significativamente a quantidade de células T CD8+ e NK que expressavam granzima e a quantidade dessa proteína no interior das células NK, o que não foi visto nos linfócitos T CD8+. Em relação à expressão gênica, houve maior expressão dos genes que codificam a perforina, a granzima B e o IFN-γ após o estímulo. **Discussão**: Modelos animais demonstram que o estímulo *in vivo* com IL-2 foi capaz de aumentar significativamente o número de células T CD8+, assim como observado em nosso estudo. Acreditamos que esse aumento ocorra devido à alta expressão de CD122, uma cadeia presente no receptor de IL-2, que é expresso em populações de células T CD8+ que proliferam consideravelmente em resposta a essa citocina. Além disso, nossos dados mostraram que a IL-2 *in vitro* pode modular positivamente a expressão dos componentes contidos nos grânulos de células T CD8+ e NK, produzit uma expressão intracelular maior de granzima B e de ambos os clones de perforina estudados. Assim como esperado, o presente estudo também evidenciou que a IL-2 foi capaz de aumentar significativamente a expressão de perforina, granzima B e IFN-γ. Contudo, como também observado na literatura, não foi possível detectar a amplificação gênica de IL-2. Em suma, pode-se afirmar que o protocolo usado foi capaz de estimular as principais proteínas envolvidas na resposta imune mediada por grânulos, permitiu seu uso em ensaios funcionais. **Conclusão**: A IL-2 *in vitro* foi capaz de induzir a proliferação de linfócitos T CD8+ e de aumentar a transcrição e tradução de proteínas citotóxicas, como a perforina e a granzima B, tanto em linfócitos T CD8+ quanto em células NK.

Apoio financeiro: Fapemig, UFTM, Capes.

186 IMUNOEXPRESSÃO DE GRANZIMA B EM LINFÓCITOS CITOTÓXICOS NO TECIDO NODAL DE PACIENTES COM LINFOMAS B AGRESSIVOS E CORRELAÇÃO COM VARIÁVEIS DE PROGNÓSTICO

Oliveira LR, Souza BMB, Vito FB, Gobbi H, Calado ML, Meneses ACO, Moraes-Souza H

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

Introdução: As células imunes citotóxicas são capazes de induzir a apoptose de células transformadas através da secreção de grânulos citotóxicos ricos em granzima B (GzB). A infiltração de linfócitos citotóxicos GzB+ no tecido tumoral de linfomas B agressivos é controversa e sua relação com dados pré-tratamento, usados para fins de estadiamento, é pouco conhecida. **Objetivo**: Avaliar a expressão de GzB em linfócitos presentes no microambiente tumoral de linfoma Hodgkin clássico (LH) e linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB) e correlacionar com variáveis epidemiológicas, clínicas e de prognóstico e resposta ao tratamento inicial. **Material e métodos**: A casuística deste estudo foi composta por 32 linfonodos comprometidos, 15 por LH e 17 por LNHDGCB, com mediana de 41 anos (14-82). Todas as amostras foram analisadas quanto à expressão de GzB pela técnica de imuno-histoquímica. Os resultados foram relacionados a idade, gênero, localização do linfonodo, estadiamento tumoral de Ann Arbor, presença de sintomas B, infiltração de medula óssea por linfoma, desidrogenase láctica sérica, 2-microglobulina sérica e resposta ao tratamento inicial. **Resultados**: A expressão de GzB foi significativamente menor em amostras de pacientes com estadiamento tumoral avançado ($p = 0,025$) e em pacientes que apresentavam medula óssea infiltrada por linfoma ($p < 0,0001$). Houve correlação inversa entre a expressão de GzB e os níveis séricos de 2-microglobulina ($p = 0,0375$; $r = -0,4270$). Não observamos diferenças na expressão de GzB quando comparados o tipo de linfoma, a presença ou ausência de infecção pelo HIV, idade maior ou menor do que 60 anos, gênero, localização cervical ou não do linfonodo, níveis de DHLr maiores ou menores do que 1, presença ou ausência de sintomas B ou resposta ao tratamento. **Discussão**: Os resultados descritos mostram que a expressão de GzB no tecido tumoral foi menor à medida que os valores séricos de 2M se elevaram acima do LSN do método empregado, níveis elevados de 2M continuam a manter relação com pior prognóstico em LH e LNHDGCB mesmo após a introdução do rituximabe para o tratamento do LNHDGCB. Considerando a redução da infiltração de linfócitos T GzB+ no tecido nodal como evento marcador do processo de progressão tumoral, o previsto aumento da carga tumoral poderia associar-se com o aumento dos valores de 2M sérica. A expressão de GzB também foi menor com a progressão do linfoma na proporção em que a medula óssea tornou-se comprometida pelo tumor e no compasso em que o estadiamento se tornou avançado. No contex-

to de progressão do linfoma, a menor expressão de GzB aqui encontrada poderia ser explicada por falha da imunovigilância decorrente de mecanismos de evasão imune exercidos pelo tumor, como a perda da expressão de moléculas MHC-I por células neoplásicas ao longo da progressão tumoral ou por indução de anergia das células efetoras. As consequências desse "fenótipo de escape" seria doença mais agressiva com diagnóstico em fases mais avançadas. **Conclusão**: Observamos uma correlação entre a elevação de 2M sérica com a menor expressão de GzB no tecido nodal comprometido, assim como uma menor expressão de GzB no tecido tumoral quando há infiltração de medula óssea por linfoma e estadiamento tumoral avançado. A imunoexpressão de granzima B pode constituir ferramenta útil na aferição de prognóstico em linfomas B agressivos.
Apoio financeiro: Fapemig.

187 GENETIC POLYMORPHISMS AND BIOCHEMICAL MARKERS IN BRAZILIAN ARMY SOLDIERS EXPOSED TO INTENSE PHYSICAL ACTIVITY

Bacha TJ[a,b], Dhyani A[c], Lima ES[a], Leal RS[d], Gonalves MS[d], Oliveira MAA[a]

[a] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil*
[b] *Centro de Instrução Guerra na Selva (CIGS), Manaus, AM, Brazil*
[c] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas (Hemoam), Manuas, AM, Brazil*
[d] *Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil*

Some military trainings cause intense physical wear, leading to the disruption of muscle fibers and releasing intracellular components in the bloodstream. Lots of factors influence the military physical performance, and we understand that some polymorphisms may be involved in the improvement or in less physical wear as well. This study objective was to correlate the serum levels of CK-MM and CK-MB with polymorphisms in genes such as ACTN3 (C1747T), GDF8 (C2T), MLC (C49T), AMPD1 (C34T), FKRP (A19G), MYH9 (A22G), GSTP1 (A341G), and GSTP1-1 (C16T) in 233 military participants of the Warfare Jungle Training (COS) in Manaus, Amazonas. During this course, 12 collections of venous blood were performed, using dry chemistry methodology for biochemical measurements and PCR in real time for the genotyping of polymorphisms (SNP). Serum Creatine Kinase MB and MM fractions showed consistently high levels in all military course, with a few cases 88 times greater than the maximum reference value and in average 12 times higher than the acceptable limits. SNPs in the ACTN3, GDF8, and GSTP1 genes were frequent and when correlated with Creatine Kinase MB and MM fractions statistically significant ($p < 0.001$). All military carriers of SNP ACTN3 (C1747T) had elevated CK levels, unlike SNP GDF8-C2T in which homozygous or heterozygous patients showed CK-MM levels and lower CK-MB after intense exercise. We conclude that genetic polymorphisms may influence muscle damage and physical performance of military exposed to strenuous physical training.

188 CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE BAT1 EM PACIENTES COM LEISHMANIOSE CUTÂNEA CAUSADA POR *LEISHMANIA GUYANENSIS* NO ESTADO DO AMAZONAS

Castro ACDS[a], Silva GAV[b], Mesquita TGR[b], Araújo RO[a], Ramasawmy R[b], Neto JPM[a,c]

[a] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[b] *Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT-AM), Manaus, AM, Brasil*
[c] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas (Hemoam), Manuas, AM, Brasil*

Introdução: A leishmaniose é uma doença tropical infecto-parasitária negligenciada mundialmente. Entre 2011 e 2015, foram registrados quase 110 mil casos de leishmaniose tegumentar americana (LTA) no Brasil. Na região do município de Manaus (AM), é registrada a maioria dos casos de LTA, que têm como principal agente etiológico a *L. guyanensis*, o que resulta em pacientes com forma clínica cutânea. O gene nuclear *Human Leukocyte Antigen (HLA)-B Associated Transcript 1 (BAT1)* regula a inflamação que modula a expressão de citocinas pró-inflamatórias e sugere que ele desempenha um papel protetor em várias desordens imunopatológicas. Atualmente não se tem descrito na literatura influência de polimorfismos na região promotora do gene BAT1 direta ou indiretamente relacionada à suscetibilidade ou à resistência a leishmanioses. **Objetivo**: Determinar a influência de polimorfismos existentes na região promotora do gene BAT1 na clínica de pacientes com leishmaniose cutânea infectados por *L. (Viannia) guyanensis* com um modelo de estudo caso-controle. Além disso, concentrações séricas da citocina TNF-alfa em cada população foram correlacionadas com os polimorfismos encontrados na tentativa de identificar subfenótipos em pacientes com leishmaniose com base no estudo de marcadores moleculares no gene BAT1. **Material e métodos**: Para o estudo molecular, foram feitas amplificações pela técnica de PCR convencional para cada região e esses produtos foram purificados pela metodologia *ExoSAP-IT™PCR Product Cleanup Reagent-Thermofisher* e sequenciadas pelo método de terminação em cadeia descrita por Sanger. **Resultados**: Apresentaram uma população de 516 indivíduos divididos em 267 casos e 249 controles, dos quais 79,7% e 68,7%, respectivamente, eram do gênero masculino. A faixa etária mais frequente foi de 19 a 39 anos. Já concluímos que esse resultado era de se esperar, uma vez que segue a literatura. A caracterização molecular na região promotora do gene BAT 1 apresentou inúmeros polimorfismos, os mais frequentes foram para o -22 e -348. Dentre os polimorfismos, somente para o -22 e 348 foi possível associar com níveis de TNF, uma vez que os outros polimorfismos foram abaixo de 3%. A associação com os níveis de TNF e os polimorfismos foram significativos e se mostraram bem maiores nos casos do que nos controles, pois a citocina é um fator estimulatório na inflamação. Pela primeira vez foi descrito o SNP -277. Os níveis de TNF se mostraram mais elevados em casos, principalmente naqueles portadores dos polimorfismos - 348 (72,89 ± 49,33) do que -22 (41,13 ± 22,16). O gene BAT1 não se mostrou com frequência significativa nas duas populações, não foi um gene que leva à causalidade da leishmaniose. **Conclusão**: Níveis de TNF são mais elevados em indivíduos com leishmaniose e os polimorfismos -22 e 348 contribuíram para um aumento significativo de TNF.

189 COMORBIDADES AUTOIMUNES E HEMATOLÓGICAS EM PACIENTES ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE HTLV-I/II DO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO ESTADO DO CEARÁ

Silva HF[a,b], Gomes FVBAF[b], Pontes IL[c], Filho FET[c], Souza GPMAE[c], Veloso AFH[c], Bezerra GN[c], Sousa DU[c], Auad HP[c], Batista TAB[c]

[a] *Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira, Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil*
[c] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivo: Descrever a prevalência de doenças autoimunes e hematológicas em pacientes acompanhados no ambulatório de HTLV do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Ceará. **Material e métodos**: Estudo transversal de caráter descritivo desenvolvido no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Ceará no ambulatório de HTLV-I/II, de 2008 a 2017. **Resultados**: Notou-se a prevalência de autoimunidades em 14% dos pacientes, a principal é a associação com tireoidite de Hashimoto; entre as comorbidades hematológicas, a prevalência foi de 14%, a principal associação foi com anemia falciforme. Todavia, não se pode comprovar a associação entre o tipo de HTLV e as comorbidades hematológicas (OR de 1,8 e *p* valor de 0,26) ou comorbidades não hematológicas (OR de 1,87 e *p* valor de 0,26). **Discussão**: O HTLV é um vírus linfotrópico, infecta, pois, linfócitos T CD4+ e, assim, pode causar diversas alterações no sistema imunológico do hospedeiro. Devido a essas características, a presença de doenças imunomediadas é maior nesse grupo de pacientes, torna relevante seu acompanhamento adequado em longo prazo. Além disso, foram avaliadas as comorbidades hematológicas, pela associação entre HTLV-1 e o desenvolvimento de leucemia/linfoma de células T maduras, presente em dois pacientes do estudo, bem como pela associação entre a terapêutica hemoterápica usada por pacientes com doenças hematológicas crônicas e a infecção por tal vírus, que só foi incorporada como obrigatória em 1993 na rotina do *screening* de doadores, o que explica a presença de diversos pacientes com

anemia falciforme e infecção por HTLV no grupo analisado. **Conclusão**: Dos pacientes acompanhados no ambulatório de HTLV, 14% tinham comorbidade autoimune, principalmente tireoidite de Hashimoto; 14% tinham outra condição hematológica, que, pela incorporação relativamente recente da pesquisa do HTLV na rotina pré-transfusional, pode ter sido adquirida via hemotransfusão.

190 FATORES DE RISCOS PREDISPONENTES A DOENÇAS CARDIOVASCULARES DE INDIVÍDUOS RESIDENTES EM COMUNIDADES RIBEIRINHAS

Sarges CDS, Cruz LN, Silva GEA, Lobo RED, Bezerra ABR, Machado APC, Santos ABN, Damasceno DWI, Sarges EDS, Ribeiro CHMA

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

Introdução: A observação do cotidiano da população às margens de rios permite levantar a hipótese da existência de doenças cardiovasculares nessas comunidades, uma vez que há baixa integração para atenção primária ou secundária de saúde e pouco conhecimento deles sobre os riscos de doenças cardiovasculares. Eles têm inúmeros fatores limitantes, há uma prevalente precariedade nas condições básicas de saúde e alimentação. **Objetivo**: Verificar a prevalência e os determinantes das dislipidemias e dos riscos de doenças cardiovasculares em indivíduos moradores de comunidades ribeirinhas atendidos pelo programa Luz na Amazônia, obter informações por meio de questionários, avaliar o perfil hematológico e o perfil lipídico para associar os resultados aos dados clínicos epidemiológicos. **Material e métodos**: Área de estudo: Ilha do Maracujá e Ilha Maçarico (Acar, PA). Questionário: valores de peso, idade e altura, hábitos alimentares e diários, doenças de base e histórico familiar. Amostras biológicas: 75 da Ilha do Maracujá e 75 da Ilha do Maçarico. Coleta: punção venosa em tubo com EDTA e em tubo sem anticoagulantes. Análise: foi feito hemograma completo em aparelho semiautomatizado e leitura de extensão por microscopia óptica. Para o perfil lipídico, as amostras foram centrifugadas por 10 minutos com rpm de 3.000, separadas em alíquotas e então congeladas em ultrafreezer a -40ºC para serem levadas ao aparelho semiautomatizado Microlab 300 e associar valores lipêmicos ao IMC. Estatística: o cálculo será feito com Bio Estat. Os resultados serão analisados por teste de Pearson com o *software* Sigma Stat 5.0 e Prisma 5.0. **Resultados**: Foram feitas coletas de 28,7% do número total, 81,4% se alimentam principalmente de peixe e açaí, 65% se encontram acima do peso, 95% têm fatores predisponentes a riscos cardiovasculares, 11,7% apresentaram anemia moderada segundo a OMS. A avaliação do perfil lipídico ocorrerá em setembro de 2018. **Discussão**: Entre esses indivíduos, há prevalência de alto índice de massa corpórea, que, associado a alimentação não equilibrada, ausência de atividades físicas e histórico familiar positivo para riscos de DC, contribui para alteração aumentada nos valores lipêmicos. Anemia moderada apresentou-se em crianças entre seis e 52 meses, estudos apontam que anemias mascaram valores de dislipidemias em decorrência da eritropoese aumentada principalmente em crianças anêmicas. **Conclusão**: Considera-se de extrema importância a identificação de fatores determinantes de doenças cardiovasculares, uma vez que essa é umas das principais causas de mortalidade no país. Fatores predisponentes são de fundamental importância para complementar a avaliação dos resultados laboratoriais de cada indivíduo.

191 INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA E DISSEMINADA POR *FUSARIUM SP*: DOIS RELATOS DE CASO

Silva LT, Garibaldi PMM, Nogueira JH, Cortopassi GM, Costa VEF, Pereira LKR, Ferreira LR, Chahud F, Calado RT

Divisão de Hematologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: Os fungos *Fusarium sp.* são importantes patógenos em pacientes imunodeprimidos, podem causar infecções superficiais, localmente invasivas ou disseminadas. Pacientes que apresentam longo período de neutropenia e com imunodeficiência grave de células T apresentam alto risco para fusariose. Em estudo epidemiológico em pacientes com doença hematológica, o diagnóstico de fusariose ocorreu em sua maioria em pacientes com leucemia aguda. Trata-se de uma infecção grave, com taxa de óbito de 75% nesses pacientes. **Relatos de caso**: 1) Paciente do sexo feminino, 34 anos, na 17ª semana de gestação, com quadro havia três dias de petéquias e astenia, foi diagnosticada com leucemia mieloide aguda. Feita indução de remissão e no D+14 apresentou lesão eritematosa e dolorosa em região de hálux direito após manipulação ungueal. Apresentava história prévia de onicomicose. No D+17 evoluiu com neutropenia febril associada a mialgia intensa predominantemente em panturrilhas e lesões papulares violáceas em região de face, tórax e membros. Hemocultura e biópsia de pele foram positivas para *Fusarium sp*. Terapia antifúngica com voriconazol e anfotericina B foi iniciada, com melhoria clínica. Após duas semanas de terapia antifúngica, a paciente apresentou abdome agudo associado a dispneia, TC de tórax e abdome revelou infiltrado pulmonar bilateral, abscessos hepáticos e imagem hepática hipercaptante na fase arterial sugestiva de aneurisma micótico hepático. Após 24 horas, desenvolveu choque refratário à expansão volêmica e droga vasoativa e evoluiu a óbito. Necropsia revelou ruptura do aneurisma hepático. 2) Paciente masculino, 47 anos, com diagnóstico de síndrome mielodisplásica EB2 submetido a indução de remissão evoluiu no D+16 com neutropenia febril com detecção de aspergilose invasiva pulmonar provável. Fez uso de voriconazol e foi submetido a lobectomia após recuperação medular. No D+10 da segunda indução de remissão, apresentou novo quadro de neutropenia febril, com mialgia difusa, principalmente em panturrilhas, associado a lesões dolorosas e violáceas em pé e joelho esquerdo. Hemocultura e biópsia de lesão de pele foram positivas para *Fusarium sp*. Foi feita a associação de anfotercina B com voriconazol, o paciente apresentou melhoria clínica após recuperação medular. Mantém remissão de doença após seis meses do transplante de medula óssea alogênico, sem evidência de infecção fúngica. **Discussão**: O *Fusarium sp* está distribuído no solo, em plantas e na água. As principais portas são através das vias aéreas e de lesões cutâneas, com atenção especial para a presença de dermatofitose e onicomicose. No contexto de pacientes imunodeprimidos, essa infecção em geral apresenta-se de forma disseminada e invasiva, com elevada sensibilidade para detecção do patógeno por meio da hemocultura e da biópsia do tecido acometido. O tratamento se resume ao desbridamento da lesão inicial e aos azólicos (voriconazol/posaconazol), é possível terapia dupla com anfotericina B. **Conclusão**: A fusariose apresenta elevada morbimortalidade em pacientes imunodeprimidos. Assim, sua identificação e terapêutica devem ser precoces. Relatamos dois casos em que houve uma apresentação típica da fusariose, ambos apresentaram porta em membros inferiores associada à quebra de barreira local, dermatofitose/onicomicose, o que revela uma grande importância do rastreio e tratamento local em pacientes que farão tratamento imunossupressor.

192 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE INFECÇÕES RECORRENTES: IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL

Schumann H, Sorroche L, Magalhães EMS, Silva RE, Rabelo IB

Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), Alfenas, MG, Brasil

Introdução: A imunodeficiência comum variável (ICV) é uma imunodeficiência primária definida por prejuízo da maturação de células B e consequente deficiência na produção de imunoglobulinas, assim ICV conta com baixa concentração de imunoglobulinas (Ig) e pequena ou nenhuma resposta à imunizações. A maioria dos pacientes acometidos é diagnosticada entre 20 e 45 anos. As manifestações clínicas são diversas, inclusive infecções recorrentes (94%), doença crônica pulmonar (29%), esplenomegalia (26%), bronquiectasias (23%) e tantas outras. **Material e métodos**: Consulta ao prontuário da paciente, após autorização, e revisão da literatura baseada no site UpToDate e em artigos da base de dados Pubmed. **Relato de caso**: Mulher, 31 anos, procurou alergologista por infecções de vias aéreas superiores (IVAS) recorrentes desde a infância. Já havia procurado vários colegas ao longo da vida por IVAS, piodermites, conjuntivites, traqueobronquites com broncoespasmos frequentes e pneumonias (duas a três ao ano, sem evolução para sepse ou choque séptico). Somente aos 31 anos as imunoglobulinas foram dosadas e a paciente foi encaminhada ao hematologista com suspeita de deficiência de IgA e esplenomegalia à ultrassonografia de abdome. Nível sérico de IgA: 10 mg/dL; IgG: 75 mg/dL; IgE menor do que 2 mg/dL; IgM 20 mg/dL. IgG negativa para rubéola, sarampo, tétano; anti-HBs negativo; porcentagem de subpo-

pulações linfocitárias CD3, CD4 e CD8 normais. Tomografia com linfadenomegalias mediastinais, hilares e axilares (25 mm os maiores), granulomas pulmonares, bronquiectasias e esplenomegalia discreta. Com as suspeitas de doença pulmonar intersticial linfocítica e granulomatosa (GLILD) ou ICV, a paciente foi à interconsulta com equipe da imunologia clínica da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e o diagnóstico de ICV foi confirmado. A partir de então, iniciou reposição de Ig humana na dose de 850 mg/kg/dia, velocidade de infusão escalonada, a cada 28 dias. Desde o início das infusões, não teve mais infecções com necessidade de antibioticoterapia e, após a terceira infusão, a dosagem sérica de IgG foi de 1.200 mg/dL. **Discussão**: A paciente em questão corrobora os dados estatísticos de ICV ao ter sido diagnosticada aos 31 anos, após sofrer infecções recorrentes e ter tido dosagens de Ig anormais. Tal distúrbio costuma cursar com quadros de sepse, o que surpreendentemente não ocorreu com a paciente do caso. Entretanto, esteve sujeita ao risco de outras complicações até o diagnóstico ser confirmado, como a de desenvolver patologias quando sofreu imunizações atenuadas ou mesmo quando foi exposta a patógenos. Após o diagnóstico, a paciente deve conviver com limitações, como se submeter às infusões de Ig humana a cada 28 dias e estar vulnerável a infecções, o que culmina com uma redução em sua qualidade de vida. **Conclusão**: Embora não seja uma doença corriqueira e prevalente, a ICV deve ser suspeitada em todos os pacientes com infecções recorrentes.

193 PARTICIPAÇÃO DO BAÇO NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA DO TECIDO ADIPOSO PERIVASCULAR DE CAMUNDONGOS OBESOS

Silva RNO[a], Dias CC[b], Rodrigues SFP[a], Fock RA[b], Carvalho MHC[a], Akamine EH[a]

[a] *Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A obesidade está associada à inflamação crônica de baixo grau no tecido adiposo visceral. Outro depósito de gordura, cuja origem embrionária é diferente dos demais depósitos, tem sido muito estudado devido a sua localização. O tecido adiposo perivascular (PVAT) circunda a maioria dos vasos sanguíneos e, assim como outros depósitos, é propenso à inflamação. O baço é o principal órgão linfoide, além de ter um importante papel na maturação, tem sido descrito como reservatório de células do sistema imunológico, sintetiza citocinas anti-inflamatórias. **Objetivo**: Avaliar a participação do baço na resposta inflamatória do PVAT do leito mesentérico de camundongos obesos. **Material e métodos**: Camundongos machos C57BL/6 (quatro semanas de idade) foram esplenectomizados (SPX) ou falso operados (SHAM) e receberam ração padrão (CT) ou hiperlipídica (DHL, OB) por 16 semanas. Analisaram-se: conteúdo proteico de citocinas (*Western blot*, unidade arbitrária, n = 6), número total (10^6/mL, n = 10) e imunofenotipagem de leucócitos (citometria de fluxo, n = 10) no baço; morfologia (massa, mg/g massa corpórea, n = 10; área do adipócito, mm^2, n = 10), conteúdo proteico de citocinas (Elisa, pg/mL/mg proteína total, n = 5) e imunofenotipagem de leucócitos (citometria de fluxo, n = 10) no PVAT; e quimiotaxia de células do baço para o PVAT (transmigração *in vitro*, 10^4/mL/mg de PVAT, n = 8). Análise estatística: valores são média ± epm; Anova uma via ou teste *t* de Student; nível de significância $p < 0,05$. **Resultados**: O baço de camundongos OB-SHAM apresentou reduzida expressão de IL-10 e aumentada expressão de TNF-α. Além disso, redução do número de leucócitos totais e das células mielocíticas ($CD11b^+Gr.1^+$) em relação ao baço de camundongos CT-SHAM. A fosforilação da AMPK foi reduzida no baço do grupo OB e isso não foi via leucócitos totais. A massa do PVAT nos grupos OB-SHAM e OB-SPX foi aumentada em relação aos grupos controles, porém o tamanho dos adipócitos do PVAT do grupo OB-SHAM foi semelhante e do grupo OB-SPX foi aumentado em relação aos grupos controles. O conteúdo de citocinas pró-inflamatórias foi reduzido no PVAT do grupo OB-SHAM, enquanto o conteúdo dessas citocinas no PVAT do grupo OB-SPX não foi diferente, em relação ao grupo CT, mas foi aumentando o conteúdo de citocinas anti-inflamatórias IL-10 do grupo OB-SHAM e OB-SPX em relação ao grupo controle. O número de leucócitos totais foi aumentado no grupo OB-SHAM e OB-SPX, mas foi reduzido o número de linfócitos B e aumentado macrófagos totais no grupo OB-SHAM. A esplenectomia no grupo OB-SPX reduziu linfócitos T ($CD8^+$) e aumentou de macrófagos totais infiltrados no tecido. Além disso, o fenótipo M1 foi aumentado no PVAT do grupo OB-SPX. A resposta migratória de leucócitos do baço para o PVAT foi reduzida no grupo OB-SHAM e OB-SPX em relação ao grupo CT. **Discussão**: O baço, a partir de células B, sintetiza citocinas anti-inflamatórias e protege o tecido adiposo e o fígado dos camundongos obesos. Nossos resultados demonstraram que camundongos alimentados durante 16 semanas, com dieta hiperlipídica, não apresentaram inflamação no PVAT do leito mesentérico. No entanto, esse tempo de dieta foi capaz de induzir a inflamação no baço desses animais. A esplenecotmia, por sua vez, promoveu inflamação no PVAT dos camundongos obesos. **Conclusão**: Nossos dados sugerem que o baço exerce um efeito protetor no PVAT do leito mesentérico de camundongos obesos.

194 HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS COM ACOMETIMENTO SISTÊMICO – RELATO DE CASO

Carvalho GS, Dibai MS, Lima AHAA, Raposo DCL, Oliveira IF, Fonseca KB, Furtado IC, Melo KV, Fernandes LAV, Leite CA

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: As histiocitoses compreendem um grupo de doenças raras caracterizadas pelo acúmulo de células derivadas de macrófagos ou células dendríticas (CD). As células de Langerhans (CL) são um subtipo especial que expressa CD1a e contêm grânulos de Birbeck. O comportamento clínico da histiocitose de células de Langerhans (HCL) varia de acordo com a localização e o grau de infiltração das CL, pode haver acometimento de órgãos, como pele, linfonodos, pulmões, fígado, baço, medula óssea e sistema nervoso central (SNC). **Objetivo**: Relatar caso de paciente com HCL com doença localizada cutânea que evoluiu para forma multissistêmica, com envolvimento ósseo e de neurohipófise/hipotálamo. **Relato de caso**: JCCV, masculino, 40 anos, portador de HCL de acometimento cutâneo diagnosticado por biópsia de região perianal em 2015, confirmado por estudo imuno-histoquímico. Vinha em acompanhamento ambulatorial em tratamento com corticoide tópico. Internado para investigação de progressão de doença, apresentou pioria do aspecto de lesões eritemato-descamativas em base purpúrica que ocupavam couro cabeludo, axilas, regiões inguinais e perianal, associadas a exodontias espontâneas havia dois anos, especialmente em arcada dentária inferior. Há seis meses apresentava poliúria e polidipsia (consumo em torno de 10L de água/dia). **Resultados**: Exames de imagem feitos durante a internação. Inventário ósseo (tomografia computadorizada): lesão osteolítica no processo alveolar da região mentoniana à direita, com destruição da cortical externa. Lesões osteolíticas com áreas de adelgaçamento focal da cortical dos terços distais dos fêmures, sobretudo à direita, e do úmero esquerdo. Biópsia de mandíbula: tecido conjuntivo fibroso, trabéculas ósseas e áreas focais de hemorragias, com aspecto de HCL. RNM de sela túrcica: haste hipofisária centrada, porém espessada. Ausência de lesão em parênquima cerebral. Teste de privação hídrica/teste terapêutico com desmopressina constataram *diabetes insipidus* (DI) de origem central, HCL como causa presumida. **Discussão**: O acometimento do SNC ocorre em aproximadamente 6% dos casos de HCL. As principais manifestações são DI, por infiltração secundária da neurohipófise – caracterizada por poliúria e polidipsia – e sintomas neurodegenerativos, devido à lesão do parênquima cerebral. No fim da investigação foi possível reclassificar o paciente quanto à extensão da doença, o que promoveu modificação quanto à terapêutica indicada. A apresentação era de doença monossistêmica (pele) em tratamento conservador, que evoluiu, cerca de cinco anos após o diagnóstico, para doença multissistêmica com envolvimento ósseo e de neuro-hipófise/hipotálamo. Os sintomas do DI central foram controlados com o uso de desmopressina intranasal contínua e, tendo em vista a progressão para doença multissistêmica, foi iniciada quimioterapia com vimblastina + prednisona, segundo protocolo LCH-III. Após o fim do curso 1, o paciente apresentou regressão quase completa das lesões cutâneas. Atualmente encontra-se no curso 2 do protocolo, com boa resposta clínica. **Conclusão**: HCL é uma condição rara caracterizada por lesões ósseas e cutâneas, com acometimento incomum de neuro-hipófise/hipotálamo por contiguidade óssea, o que torna este um caso de relevância clínica. Enfatiza-se a importância de incluir a HCL no diagnóstico diferencial da poliúria, é atualmente uma importante causa de DI central não traumático.

195 SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA EM PACIENTE COM DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE MIELOFIBROSE

Nascimento MCAD, Higashi M, Gallucci MC, Barbosa LGR, Garcia MM, Amaru MKG, Arca GL, Santos JS, Silva DCV, Mattos ER

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de síndrome hemofagocítica (SHF) em paciente jovem com mielofibrose, de um hospital oncológico do interior de São Paulo. **Material e métodos**: Os dados foram retirados do prontuário médico do paciente. **Relato de caso**: JTS, 36 anos, com diagnóstico de mielofibrose, fase celular, havia quatro meses, confirmada em biópsia de medula óssea, com esplenomegalia maciça, pancitopenia expressiva, com bcr/abl e JAK2 negativos. Estava em uso de prednisona 20 mg ao dia, manteve níveis hematimétricos satisfatórios e estabilidade clínica. Retornou em consulta com astenia importante, icterícia, febre, com vários picos diários e pioria da pancitopenia, foi internado nessa ocasião e feito mielograma, compatível com achados de intensa hemofagocitose, ademais de hipertrigliceridemia, aumento expressivo de DHL (> 4.000), aumento da ferritina, confirmaram a hipótese diagnóstica de SHF. Foi transferido para UTI, onde iniciou antibioticoterapia de amplo espectro e protocolo de quimioterapia com etoposide e dexametasona. O paciente evoluiu favoravelmente, com resolução das alterações de função hepática, ausência de febre, diminuição da esplenomegalia, recebeu alta hospitalar, para seguimento ambulatorial. **Discussão**: A síndrome hemofagocítica é uma entidade rara e potencialmente fatal, caracterizada por ativação descontrolada do sistema imunitário, classicamente é dividida em dois grupos – primária e secundária. A primária ocorre em crianças, deve-se a mutações genéticas que afetam a função do linfócitos T-NK e T-citotóxicos. Nos adultos, é secundária a uma condição, como neoplasia (especialmente hematológica), doenças autoimunes, infecciosas ou imunodeficiências. Em 2007 a *Histiocyte Society* publicou os critérios usados no estudo HLH-2004, que incluem a identificação de mutações genéticas associadas à SHF ou cinco dos oito seguintes critérios: febre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia, evidência de hemofagocitose, hiperferritinemia, atividade diminuída das células NK e aumento do sCD25. Outros achados consistentes são: sintomas meníngeos, adenomegalias, icterícia, edema, aumento da enzimologia hepática, hipoproteinemia etc. O objetivo da terapia para pacientes com SHF é suprimir a inflamação, destruir as células do sistema imunológico. A terapia de indução baseada no protocolo HLH-94 consiste em doses semanais com dexametasona e etoposídeo. Após a indução, os pacientes que estão em recuperação são desmamados da terapia e aqueles que não estão continuam na terapia como ponte para o TMO. No paciente deste caso, houve resposta favorável com a quimioterapia, que atualmente está em desmame, porém devido a mielofibrose pré-existente, com risco intermediário-alto, tem indicação de TMO alogênico, aguarda doador no Rereme, pois não tem irmãos HLA compatíveis. **Conclusão**: Devido à inespecificidade dos sintomas, o seu diagnóstico requer um elevado grau de suspeição para implantação de terapêutica adequada o mais rapidamente possível, o que é essencial para a sobrevivência dos pacientes. Não foram encontrados relatos na literatura de síndrome hemofagocítica secundária à mielofibrose, pois as neoplasias hematológicas mais envolvidas nesse caso são os linfomas e as leucemias, o que faz deste caso ainda mais raro.

196 VASCULITE CUTÂNEA LEUCOCITOCLÁSTICA APÓS USO DE CEFALOSPORINA: RELATO DE CASO

Filho ASV[a], Leite PHCM[a], Filho JOT[a], Nóbrega LB[a], Filho JHM[a], Silva RLEE[a], Passos TU[a], Luna MA[a], Franca TRS[a], Braga IC[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Hospital Universitário Nova Esperança (HUNE), João Pessoa, PB, Brasil*

Introdução: A vasculite leucocitoclástica ou por hipersensibilidade é caracterizada por acometimento de vênulas pós-capilares da derme que produzem áreas de infiltração por neutrófilos, ruptura da arquitetura da parede do vaso e necrose fibrinoide secundária à deposição de imunocomplexos, ocorre hipersensibilidade do tipo III. Associa-se a fatores precipitantes, como infecções, uso de fármacos e exposição a alérgenos alimentares. Clinicamente apresenta curso autolimitado e fase inicial caracterizada por lesões urticadas, seguida de púrpuras palpáveis em áreas de maior pressão hidrostática, pode estar associada à artralgia, febre e mialgia. A terapia consiste em uso de corticoides tópicos e anti-histamínicos, se doença limitada à pele, e imunossupressores, se acometimento sistêmico, embora colchicina e dapsona sejam as drogas de primeira linha. **Objetivo**: Relatar um caso de vasculite leucocitoclástica, relevante por apresentar associação com doenças crônicas e neoplasias ainda não diagnosticadas. **Material e métodos**: Revisão do prontuário, entrevista, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura. **Resultados**: CSN, 56 anos, masculino, pardo, casado, aposentado, natural e procedente de João Pessoa (PB). Admitido em hospital universitário para cirurgia cardíaca de troca valvar devido à estenose mitral moderada e sintomática. Após alta hospitalar, retornou ao serviço no 25º dia pós-operatório com quadro clínico de infecção da ferida operatória, posteriormente confirmada por cultura de secreção, iniciou uso de ceftriaxona. Cerca de 24 horas após o início da terapia, apresentou pápulas difusas, pruriginosas e ascendentes em membros inferiores, que evoluíram rapidamente para púrpuras palpáveis. Relatou também artralgia e mialgia, como sintomas associados, e alergia à dipirona e ao ácido acetilsalicílico. Exames laboratoriais revelaram hemograma com monocitose (900/mm³), linfopenia (890/mm³), aumento da VHS (97 mm) e consumo de complemento, com plaquetometria normal. Trocou-se, então, o esquema antibiótico para ciprofloxacino e clindamicina, com melhoria progressiva do quadro clínico e infeccioso. Com a suspeita clínica de vasculite leucocitoclástica, para a estabilização das lesões cutâneas, iniciou-se prednisona em dose imunossupressora, hidroxizina 75 mg/dia, dexametasona 1% tópico e loção hidratante corporal, apresentou boa resposta. **Discussão**: Uma vez suspeitado o diagnóstico de vasculite, além de anamnese e exame físico completos, é necessário, para o diagnóstico definitivo, fazer biópsia cutânea dentro de 24-48h do surgimento das lesões. Os achados histopatológicos que indicam vasculite leucocitoclástica revelam venulite ou arteriolite neutrofílica com leucocitoclasia – debris de núcleos de neutrófilos. No caso relatado, a suspeita inicial, a partir do surgimento das lesões cutâneas após uso de uma cefalosporina, foi corroborada pela melhoria do quadro clínico após a suspensão da droga e o início das terapias imunossupressora e dermatológica. **Conclusão**: A vasculite leucocitoclástica está associada a enfermidades de natureza infecciosa, medicamentosa e neoplásica, como hepatites, linfomas e leucemias. Logo, após o diagnóstico dessa vasculite, a busca de sua etiologia se faz necessária, a fim de investigar possíveis doenças sistêmicas ocultas e permitir a abordagem delas.

197 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS E NÃO ESPECÍFICAS EM PACIENTES ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE HTLV-I/II DO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO ESTADO DO CEARÁ

Filho FET[a], Silva HF[b,c], Gomes FVBAF[b], Pontes IL[a], Souza GPMAE[a], Catarina PEM[a], Sousa DU[a], Gadelha RS[a], Sousa LL[a], Britto DG[a]

[a] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil*
[c] *Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira, Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivo: Descrever as manifestações clínicas associadas ao HTLV e não associadas nos pacientes acompanhados no ambulatório de HTLV do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Ceará. **Material e métodos**: Estudo transversal de caráter descritivo. Consideram-se manifestações clínicas específicas do HTLV-I/II: mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical e leucemia/linfoma de células T maduras; consideram-se manifestações clínicas não específicas outras quaisquer que não as supracitadas. **Resultados**: Clinicamente, 14% dos pacientes apresentaram manifestações específicas de HTLV-I/II, 12% pela presença de mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical e 2% pela manifestação de leucemia/linfoma de células T maduras. Além disso, 52% dos pacientes apresentaram alguma manifestação neuropsiquiátrica associada à infecção pelo HTLV, apesar de não específicas, todavia não se pode correlacionar estatisticamente o tipo de HTLV com a maior incidência dessas manifestações (OR de 1 e *p*-valor de 0,5). **Discussão**: O HTLV é um vírus linfotrópico que tem a capacidade de desorganizar a resposta imune do hospedeiro através da alteração das células T de memória com inserção de seu material genético no DNA. Essa alteração propicia o surgimento e a expansão de células autorreativas que podem causar dano imune ou instabilidade genética, com posterior oncogênese. Cerca de 3%-5% dos pacientes

com HTLV, especialmente o tipo I, vão desenvolver algum tipo de manifestação da doença, seja neoplásica ou imune. No presente estudo, 12% dos pacientes apresentaram mielopatia associada ao HTLV, número que excede o descrito na literatura. Nos países onde a infecção é endêmica, a transmissão vertical, especialmente pelo aleitamento materno, está associada a leucemia/linfoma de células T maduras, doença com elevada gravidade e mortalidade. No estudo, apenas um paciente desenvolveu a doença durante o acompanhamento. As manifestações neuropsiquiátricas são descritas, mas não há estudo amplo com a definição de quais manifestações foram mais frequentes nem sua caracterização adequada. No presente estudo, 52% dos pacientes apresentaram manifestações neuropsiquiátricas, além da paraparesia espástica tropical, como depressão, ansiedade, dormência em membros inferiores etc. A elevada prevalência nesse grupo de pacientes demonstra a necessidade de mais estudos que definam melhor os tipos de manifestações às quais os pacientes com HTLV podem estar sujeitos. **Conclusão**: Dos pacientes com HTLV-I/II, 52% tinham alguma manifestação neuropsiquiátrica durante o acompanhamento no ambulatório; 12% apresentavam mielopatia associada ao HTLV e 2% desenvolveram leucemia/linfoma de células T maduras, ambos em pacientes com HTLV-I.

198 DOENÇA DE KIKUCHI-FUJIMOTO: SÉRIE DE SETE CASOS E REVISÃO DE LITERATURA

Loss SR, Carvalho LM, Langhi MM, Cavalcante EM, Bachour P, Filho JPZ, Bordin JO, Baiocchi OC

Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A doença de Kikuchi-Fukimoto (DKF), ou linfadenite histiocítica necrosante, é benigna, idiopática, autolimitada e rara, principalmente no Ocidente. É caracterizada por linfadenopatia cervical unilateral e febre em jovens, sobretudo mulheres. O diagnóstico é feito por biópsia de linfonodo, a mais recomendada é a excisão para melhor diagnóstico diferencial que inclui doenças infecciosas, autoimunes e linfoproliferativas. **Objetivo**: Descrever sete casos de DKF em pacientes atendidos em dois hospitais na cidade de São Paulo entre abril de 2015 e julho de 2017. **Relato dos casos**: Caso 1: Masculino, 23 anos, febre, dor e adenomegalia cervical esquerda havia um mês. Biópsia de gânglio foi compatível com DKF e foi tratado com corticoide, evoluiu com melhoria. Caso 2: Feminino, 21 anos, febre, sudorese noturna, fadiga e adenodomegalia cervical esquerda dolorosa havia duas semanas. Biópsia de linfonodo foi condizente com DKF. Tratada com corticoide, evoluiu com resolução do quadro. Caso 3: Feminino, 18 anos, febre, sudorese noturna, fadiga e aumento doloroso dos gânglios cervicais à direita. Biópsia foi compatível com DKF e tratada com corticoide. No entanto, evoluiu com recidiva, necessitou de novo tratamento e, desde então, está em remissão. Caso 4: Feminino, 28 anos, ascendência japonesa, febre e aumento doloroso dos gânglios retroauriculares à direita. Biópsia de linfonodo detectou DKF, foi tratada com corticoide com melhoria completa. Caso 5: Feminino, 21 anos, febre, fadiga e aumento doloroso dos gânglios supra e infraclaviculares esquerdo. DKF diagnosticada por biópsia de linfonodo e tratada com corticoide, evoluiu com resolução de sintomas. Caso 6: Masculino, 28 anos, febre, fadiga e aumento de gânglios cervical e supraclavicular à direita havia 20 dias. DKF diagnosticada por biópsia e tratado com corticoide, evoluiu com resposta completa. Um ano depois, recidivou com necessidade de corticoide, entrou novamente remissão. Caso 7: Feminino, 18 anos, ascendência japonesa, febre e aumento doloroso do gânglio cervical esquerdo havia 30 dias. Biópsia de linfonodo foi condizente com DKF. Foi tratada com corticoide e mantém-se em remissão. **Discussão**: DKF é uma doença mais prevalente na Ásia que acomete predominantemente mulheres jovens, epidemiologia semelhante à nossa. A apresentação mais comum (febre e linfadenopatia dolorosa cervical unilateral) também foi observada em todos os casos. No entanto, outros sintomas podem ser encontrados, como sudorese noturna (2/7) e artralgia (1/7). É importante descartar doenças infecciosas, autoimunes e neoplásicas por meio de biópsia excisional do gânglio, considerado padrão-ouro. A análise histológica mostra focos necróticos paracorticais com predomínio de histiócitos e linfócitos, ausência de neutrófilos e reação granulomatosa na margem das áreas necróticas. Não há tratamento específico e é geralmente autolimitada. Pacientes com sintomas intensos são tratados com corticoide, assim como todos os citados. É relatada taxa de recorrência de 3 a 4%, como em dois dos pacientes. Nesses casos, corticoide também é indicado. **Conclusão**: DKF é benigna, extremamente rara, mais comum no Oriente, mas deve ser lembrada no Brasil pela nossa miscigenação; caracterizada por linfadenopatia cervical e febre. A histopatologia do gânglio é fundamental para diferenciá-la de outras condições mais graves, por isso é importante a biópsia excisional para o diagnóstico diferencial. Esta coletânea de casos é a maior já registrada no Brasil.

199 SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA EM PACIENTE COM LEISHMANIOSE

Santos MNFD, Lusvarghi JGM, Tedde BEL, Moura MMD, Santos TCFD, Krahl EM, Manca CC, Filho JAB, Buka ML

Hospital de Base de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de síndrome hemofagocítica em paciente com leishmaniose do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Material e métodos**: Os dados foram obtidos retrospectivamente de forma sistemática por meio de entrevista, registro fotográfico e revisão do prontuário, após autorização prévia do paciente. **Relato de caso**: Masculino, 27 anos, sem comorbidades prévias. Apresentava queixa de tosse seca, febre aferida de 39 a 40°C, astenia, epistaxe e perda ponderal de 15 quilos em 30 dias. Ao exame físico apresentava-se emagrecido, descorado e baço palpável ao exame abdominal, sem demais achados relevantes. Previamente, havia feito uso de antibioticoterapia, prescrita em outro serviço, sem melhoria clínica. Feitos exames de rastreio infeccioso, com radiografia de tórax, hemoculturas, urina I e urocultura, sem alterações. O hemograma evidenciava leucócitos 570/mm³, hemoglobina de 8,3 g/dL, plaquetas 25000/mm³, desidrogenase láctica 1.381 U/L, ferritina 46.058 U/L, sorologia para HIV, hepatite B e C negativas. Aguardava sorologia para leishmaniose. O mielograma apresentava medula óssea hipercelular com desvio maturativo e imagens de atividade macrofágica, com ausência de leishmanias. A ultrassonografia de abdome total evidenciava esplenomegalia com baço de topografia habitual e dimensões aumentadas (volume: 1.187 cm³). Frente ao quadro clínico e laboratorial, aventada hipótese de síndrome hemofagocítica e optou-se por iniciar tratamento com dexametasona 10 mg/m², endovenoso, na primeira e segunda semana associado a etoposídeo 150 mg/m², endovenoso, nos dias 1, 4, 7, 10 e 13. Nesse momento, ainda houve necessidade de suporte transfusional de hemácias e plaquetas. Após a segunda dose de etoposídeo, evolui com alteração de transaminases, o que motivou a suspensão. Após o quinto dia de tratamento, obtivemos o resultado positivo da sorologia para leishmaniose. Iniciado tratamento com anfotericina B lipossomal 4 mg/kg/dia por cinco dias. Evoluiu com melhoria clínica e recuperação medular parcial após 15 dias de internação. Recebeu alta hospitalar e atualmente mantém seguimento ambulatorial regular com recuperação medular completa. **Discussão**: Síndrome hematofagocítica é causada por ativação imune agressiva. A infecção é um gatilho comum tanto naqueles com uma predisposição genética quanto em casos esporádicos. O pico de incidência ocorre até 18 meses de vida, mas pode ser observada em outras faixas etárias. Os principais critérios diagnósticos observados são: febre, organomegalias, citopenias, hiperferritinemia, DHL elevado e mielograma com hiperatividade macrofágica. O tratamento deve ser de início imediato pelo alto risco de mortalidade. **Conclusão**: A síndrome hemofagocítica é uma patologia grave, que pode ser secundária a infecções e deve ter seu tratamento de início imediato.

200 MÚLTIPLOS DIAGNÓSTICOS HEMATOLÓGICOS: RELATO DE CASO

Emídio RE[a], Chaves MA[a], Silva NAHL[a], Dutra MM[a], Casas PHFDCL[b]

[a] *Serviço de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia do Hospital Luxemburgo, Instituto Mário Penna, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Instituto Mário Penna, Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivo: Descrever a ocorrência de múltiplos diagnósticos hematológicos em um mesmo paciente. **Material e métodos**: Relato de caso de um paciente, à época com 66 anos, acompanhado desde setembro de 2010 no Serviço de Hematologia do Hospital Luxemburgo. Encaminhado por investigação de plaquetopenia grave (< 20.000) e linfoadenomegalias. Teve diagnóstico em setembro de 2010 de linfoma de Hodgkin clássico, tipo esclerose nodular, estádio IIIB. Teve resposta completa do linfoma, porém persistiu com a baixa de plaquetas, apesar da melhoria com o tratamento (aproximadamente 90.000). Evoluiu com plaquetopenia progressiva (basal de 15.000 a 20.000) e monocitoses transitórias

após um ano de acompanhamento. **Resultados**: Em março de 2017, então com 73 anos, evoluiu com dor lombar baixa e emagrecimento, foi evidenciada lesão expansiva em asa do sacro à esquerda, com lise óssea e obliteração do forame sacral. Após biópsia da lesão, foi evidenciado plasmocitoma IgG/Kappa. Lesões líticas em ilíaco e eletroforese e imunofixação de proteínas séricas confirmaram o diagnóstico de mieloma múltiplo. Em março de 2018, após queda do sofá com sangramento muscular importante, foi diagnosticado com hemofilia adquirida, com a evidência de inibidor do fator VIII (FVIII). **Discussão**: A hematologia é uma área da medicina de diagnósticos de pouca incidência comparada com as demais, que contemplam doenças benignas e malignas. De um modo geral, acredita-se que o desenvolvimento de uma ou várias neoplasias num determinado indivíduo resulte do conjunto de fatores de ordem genética, imunológica e ambiental. Ainda não se sabe exatamente o que causa a maioria das neoplasias hematológicas, no entanto sabe-se que determinadas alterações no DNA podem tornar as células hematopoiéticas cancerígenas. A própria quimioterapia traz o risco inerente de desenvolver uma segunda neoplasia, seja pelo mecanismo de ação dos quimioterápicos ou pela imunossupressão decorrente do tratamento. O termo neoplasia primária múltipla é definido como o aparecimento de uma segunda neoplasia com linhagem celular e sítio diferentes da primeira. Os critérios definidos por Warren e Gates em 1932 determinam que elas devem ser comprovadas por histologia, estar em locais anatomicamente distintos e excluir a possibilidade de que a segunda seja metástase da primeira. Muitas vezes é resultado de anomalias genéticas de genes supressores tumorais, como o p53, que codifica uma fosfoproteína nuclear que desempenha um papel importante no controle do ciclo celular, no reparo do DNA e na indução da apoptose. No paciente em questão, não foram identificadas anomalias no braço curto do cromossomo 17 por cariótipo de banda G e não temos em nosso serviço a pesquisa por metodologia Fish. Hemofilia A adquirida é uma desordem hemorrágica incomum causada pelo desenvolvimento de autoanticorpos policlonais da subclasse IgG 4 contra o FVIII. Cerca de metade dos casos de hemofilia adquirida está relacionada com patologia subjacente, como doenças autoimunes (notadamente lúpus eritematoso sistêmico), doenças virais, doenças malignas (particularmente doenças linfoproliferativas e mieloma múltiplo) e gravidez, cerca de metade dos casos é idiopática. **Conclusão**: Muitos dos diagnósticos hematológicos são raros na população em geral, são ainda mais raras as ocorrências múltiplas em um mesmo indivíduo, porém devemos sempre estar atentos às possibilidades diagnósticas, visto que não são situações excludentes.

201 SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA SECUNDÁRIA À INFECÇÃO POR HISTOPLASMA: RELATO DE CASO

Loss SR, Langhi MM, Carvalho LM, Cavalcante EM, Bachour P, Filho JPZ, Bordin JO, Baiocchi OC

Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A síndrome hemofagocítica (SHF) é rara, subdiagnosticada, potencialmente fatal e caracterizada por hiperativação do sistema imune, marcada por sinais e sintomas decorrentes de intensa inflamação sistêmica. Em sua forma primária, é predominantemente pediátrica; na secundária, associa-se a algumas doenças, tais como reumatológicas, infecções, neoplasias hematológicas e imunodeficiências, é mais encontrada em adultos. O diagnóstico é difícil, particularmente em contexto de cuidados intensivos, a sua identificação é crucial, uma vez que a estratégia terapêutica é diferente da usada nas situações de falência de múltiplos órgãos. Por isso, o início precoce do tratamento é determinante no prognóstico do paciente. **Relato de caso**: Mulher de 51 anos, com antecedente de retocolite ulcerativa em uso de imunossupressores, apresentou história de febre havia três meses, diária e mais intensa havia um mês. Introduzida antibioticoterapia de amplo espectro, evoluiu com enterorragia e manutenção de febre diária. Exames evidenciaram neutropenia, plaquetopenia, hipofibrinogenemia, TP e TTPA alargados, hiperferritinemia importante (143.069) e figuras de hemofagocitose no mielograma. Feita hipótese de SHF e iniciado tratamento com corticoide, imunoglobulina e etoposídeo. Porém, mantinha enterorragia diária em suporte transfusional, evoluiu com sangramento intracraniano seguido de morte encefálica. Um mês após o óbito, recebido resultado de hemocultura com crescimento de *Histoplasma capsulatum*. **Discussão**: A SHF secundária ocorre por uma desregulação imune desencadeada por neoplasia (especialmente hematológica), doenças autoimunes ou por um gatilho infeccioso de origem bacteriana, viral, fúngica ou parasitária. Dentro das infecções, o agente mais frequentemente associado é o vírus Epstein-Barr. No presente caso, o fator desencadeante foi o *Histoplasma capsulatum*, encontrado na hemocultura dessa paciente imunocomprometida. Trata-se de microrganismo raramente envolvido nessa síndrome, descrito geralmente em associação com imunossupressão por HIV. Pela inexistência de sintomas ou sinais específicos, o diagnóstico da SHF pode ser desafiador. Em 2007, a *Histiocyte Society* publicou os critérios usados no estudo HLH-2004 que incluem a identificação de mutações genéticas associadas à SHF ou cinco dos oito seguintes critérios: febre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia, evidência de hemofagocitose na medula óssea, hiperferritinemia, atividade diminuída das células NK e aumento do sCD25 – cinco deles presentes em nossa paciente. O tratamento pressupõe a interrupção do fator desencadeante e o controle do sistema imune desregulado. A corticoterapia associada à imunoglobulina é a base da terapêutica, usam-se adicionalmente protocolos baseados em etoposídeo (HLH-2004), como foi feito no caso relatado. O tratamento específico para histoplasmose não foi instituído, pois o resultado veio somente após o óbito da paciente. **Conclusão**: O caso de SHF apresentado ilustra uma entidade rara, porém real e provavelmente subdiagnosticada, que pode ser desencadeada por múltiplos estímulos, resultar em achados poucos específicos e de apresentação polimórfica, constitui-se, assim, um diagnóstico desafiador. Seu reconhecimento precoce é fundamental para que as intervenções terapêuticas sejam adotadas prontamente e culminem em um desfecho clínico favorável.

202 LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA EM GESTANTE COM PANCITOPENIA E MICOBACTERIOSE DISSEMINADA: IMPORTÂNCIA DOS CRITÉRIOS CLÍNICOS NA AUSÊNCIA DE HEMOFAGOCITOSE

Saraiva CMA, Lamônica A, Pagnano KBB, Delamain MT, Oliveira GB, Rotta TD, Freitas LLL, Hayakawa GGY, Duarte BKL

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

Objetivo: Linfo-histiciositose hemofagocítica (HLH) é um estado hiperinflamatório caracterizado por febre, hepatoesplenomegalia e pancitopenia. Pode ocorrer de forma primária, geralmente associada a imunodeficiências congênitas, ou secundárias, comumente desencadeadas por infecções, neoplasias ou autoimunidade. No âmbito anatomopatológico, a infiltração histiocítica difusa com fagocitose de células hematopoiéticas é quase universal, embora não necessária para o diagnóstico. Apresentamos um caso de pancitopenia secundária a micobacteriose atípica em uma gestante, sem achado de hemofagocitose, com evolução letal e posterior documentação histopatológica em necropsia. **Resultados**: Mulher de 31 anos, tercigesta de 21 semanas e cinco dias, com febre e tosse seca havia 10 dias. Ao exame físico, apresentava apenas hepatoesplenomegalia discretas. O hemograma da admissão mostrava hemoglobina 9,3 g/dL e 1.670 leucócitos/mL, 30 linfócitos, 940 neutrófilos e 580 bastões, com plaquetometria normal. Mielograma e biópsia de medula óssea (feitos em duas ocasiões) sem infiltração neoplásica ou figuras de hemofagocitose, mas sugeriram granuloma em formação. Investigação laboratorial negativa para autoimunidade, teve como alterações significativas hiperferritinemia e hipertrigliceridemia. Triagem infecciosa negativa para CMV, EBV, HIV, hepatites virais, toxoplasmose ou *Leishmania*. Ressonância magnética de tórax e abdome sem tumorações. Após duas semanas de internação, hemoculturas e mielocultura tiveram crescimento de *Mycobacterium kansasii*. Nesse período, houve pioria das citopenias e da hepatoesplenomegalia, com colestase. Havia critérios clínicos para HLH, tanto pelo HLH-2004 quanto pelo H-Score, mas sem achados histológicos. O quadro foi considerado secundário à micobacteriose disseminada e optou-se por associar corticoide sistêmico ao tratamento. A paciente evoluiu para parto prematuro às 24 semanas e cinco dias de gestação, com nascimento de feto vivo, mas permaneceu grave. Diante da pioria após o parto e quatro semanas de tratamento para micobacteriose, optou-se por intensificar a imunossupressão com etoposídeo, segundo o protocolo HLH-2004, associado à infusão imunoglobulina humana, na dose de 2 g/kg. Permaneceu febril e pancitopênica, evoluiu com insuficiência renal e respiratória, choque refratário e óbito. À necropsia, observada hemofagocitose na medula óssea. **Discussão**: A ocorrência de HLH na gestação é rara, são identificados 20 relatos dessa associação, com cau-

sa secundária definida em 80% dos casos. Contrariamente ao aqui descrito, 90% das gestantes responderam ao tratamento da doença desencadeante ou ao parto. A refratariedade e o achado de hipogamaglobulinemia em exames prévios da paciente nos fazem aventar a hipótese de HLH primária sobreposta à micobacteriose atípica. Enfatizamos a necessidade de imunossupressão, preferencialmente com etoposídeo, como evidenciado por estudos recentes. Outro aspecto significativo do caso é a não obrigatoriedade de figuras de hemofagocitose para o diagnóstico. Destacamos esse ponto, dado o atraso que pode haver para o tratamento em virtude da sua ausência. **Conclusão**: HLH é grave e frequentemente fatal, deve ser considerada em indivíduos com critérios clínicos para ela, independentemente do achado de figuras de hemofagocitose. Diante da suspeita, o início precoce de esquema imunossupressor, idealmente contendo etoposídeo, é fundamental para o sucesso terapêutico.

203 HISTOPLASMOSE DISSEMINADA COM PRESENÇA DE FUNGOS INTRACELULARES EM LEUCÓCITOS DO SANGUE PERIFÉRICO: RELATO DE CASO

Paniz C, Carvalho JAM, Santos ERD, Pereira KN

Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

Introdução: A histoplasmose é uma doença oportunista causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*. Em pacientes imunocomprometidos, o *H. capsulatum* pode invadir a corrente sanguínea, se espalhar por outros órgãos e tecidos e levar à histoplasmose disseminada, uma doença fatal em pacientes não tratados. O diagnóstico de histoplasmose é feito por meio da detecção do *H. capsulatum* em amostras do trato respiratório, sangue, líquor, entre outras. **Relato de caso**: Paciente, feminino, 31 anos, com diagnóstico de HIV havia um ano, sem tratamento. Dia 1: Internada no Hospital Universitário de Santa Maria com queixas de astenia, fraqueza, emagrecimento e febre (38-40C) havia quatro meses e sudorese noturna. Apresentava candidíase oral e episódios de diarreias havia três meses. Taquicárdica e hipotensa, com hemoglobina (Hb) de 4,7 g/dL. Sangramento vaginal havia três dias. Ao exame físico, emagrecida, caquética lúcida, eupneica, mucosas descoradas, desidratada e com adenopatia cervical. Nos exames de imagens apresentou edemas generalizados, ascite, derrame pleural bilateral com pneumonia bacteriana em ambos os pulmões, hepatoesplenomegalia e atrofia cerebral. Dia 2: Evoluiu com hipotermia e taquicardia, sangramento vaginal e melena. Hb de 3,9 g/dL, plaquetas (PLT) 46 mil/mm^3. Iniciou tratamento com ceftriaxona 2 g, 1x/dia. Não aceitou tomar fluconazol. Recebeu transfusão de PLT, plasma fresco e hemácias de 8/8h. Dia 3: Evoluiu com edema agudo de pulmão e foi entubada. Furosemida de 6/6h. Dia 4: Entubada, passou a receber midazolan 5 mL/h e fentanil 5 mL/h. Dia 5: Episódios de taquicardia com picos febris de 38-39°C, enquanto persistiam o sangramento e o edema nos membros inferiores. Substituição de ceftriaxona por piperacilina + tazobactan (4 g/0,5 g), de 8/8h. Nesse dia, apresentou hemograma com Hb de 9,5 g/dL, PLT 45 mil/mm^3, leucócitos 3.370/mm^3 (20% mielócitos, 18% metamielócitos, 47% bastonetes, 11% segmentados e 4% linfócitos; 115 eritroblastos/100 leucócitos). Foram observados diversos elementos fúngicos intracelulares em neutrófilos. Esses elementos fúngicos estavam presentes também nos hemogramas feitos nos dois dias posteriores e se caracterizavam por células ovais com um halo refringente ao redor sugestivas de *H. capsulatum*. O diagnóstico foi confirmado com o isolamento do microrganismo na cultura micológica de sangue. **Discussão**: A histoplasmose tem uma apresentação clínica muito heterogênea, varia de síndromes respiratórias leves e autolimitadas a formas disseminadas com alta taxa de letalidade. Em imunocomprometidos, o déficit na imunidade celular pode levar à disseminação de fungos, envolvimento maciço de órgãos e doença sistêmica grave, a qual é geralmente diagnosticada na fase tardia da infecção pelo HIV. Este relato de caso versa sobre um quadro clínico de uma paciente imunocomprometida, a qual apresentou pioria do quadro geral sem uma etiologia bem definida, mesmo após os exames de imagem. Inicialmente pensou-se tratar-se de uma pneumonia bacteriana juntamente com quadro hemorrágico. A partir do relato da presença de elementos leveduriformes no hemograma da paciente, foi possível a sugestão de infecção fúngica disseminada, a qual foi posteriormente confirmada por exames micológicos. **Conclusão**: A observação de elementos fúngicos na distensão sanguínea quando do hemograma pode ser importante para auxiliar e direcionar o diagnóstico microbiológico da histoplasmose disseminada.

204 LINFOCITOSE TRANSIENTE INDUZIDA POR ESTRESSE

Massa M, Soares AP, Mourad SC, Campos LTB, Oliveira LAM, Belingieri JC

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: Os linfócitos são leucócitos que participam dos processos que envolvem a imunidade humoral e celular. Essas células permeiam os tecidos sanguíneo e linfático e são divididas em linfócitos T, B e *natural killer* (NK). A linfocitose se caracteriza como um aumento no número de linfócitos circulantes e é definida por meio do hemograma com uma contagem absoluta de linfócitos superior a 5.000 células/mm^3 de sangue. O aumento do número absoluto de linfócitos por milímetro cúbico de sangue pode estar associado a uma resposta reacional a infecções ou a doenças linfoproliferativas agudas, essas caracterizadas pela linfocitose clonal. Outra condição que leva a um aumento na contagem absoluta de linfócitos na corrente sanguínea é o estresse. Conhecida como linfocitose transiente induzida por estresse, essa condição tem sido identificada como causa comum de linfocitose em pacientes de urgências hospitalares, em situações de traumas, cirurgias, insuficiência cardíaca aguda, choque séptico, infarto agudo do miocárdio, crise álgica em pacientes com anemia falciforme ou estado de mal epilético. Relatos evidenciam que tal linfocitose pode sugerir diagnóstico falso de doença linfoproliferativa. O aumento da contagem de linfócitos ocorre imediatamente após o evento estressante e se inicia devido a uma descarga de catecolaminas que causa uma rápida mobilização de linfócitos por um curto período, em seguida a contagem de linfócitos diminui e ocorre um aumento no número de granulócitos, o que acarreta a linfocitose transiente. **Objetivo**: Relatar casos de linfocitose transiente induzida por estresse em pacientes que apresentam quadros de infarto agudo do miocárdio (IAM). **Material e métodos**: Amostras de sangue total humano, coletadas em tubo com EDTA, processadas em analisador hematológico XN-3000, análise morfológica feita por meio da leitura de esfregaço sanguíneo, confeccionado e corado em equipamento automatizado SP-10. **Resultado**: Pacientes ASC e AAGA, ambas do sexo feminino, de 50 e 65 anos, respectivamente. Apresentaram em seus hemogramas uma contagem de linfócitos no sangue periférico acima de 5.000 células/mm^3, o que caracterizou linfocitose. Essas amostras foram então submetidas a análise morfológica por meio de esfregaço sanguíneo, na qual foi confirmada a linfocitose, sem alterações celulares sugestivas de doenças linfoproliferativas ou de linfocitose reacional a infecções. Ao analisar os outros exames solicitados dessas pacientes, foi verificado que tinham significante alteração nas enzimas cardíacas, o que caracterizava um quadro de IAM. Algumas horas após, um novo hemograma foi coletado e evidenciou uma queda na contagem de linfócitos e aumento na contagem de granulócitos, o que caracterizou uma linfocitose transiente. **Conclusão**: Os casos relatados neste trabalho apresentam características de linfocitose transiente induzida por estresse em situação clínica específica (infarto agudo do miocárdio). Pelo fato de essa condição apresentar uma discrepância entre as contagens de linfócitos e granulócitos nos pacientes em curto intervalo, isso pode gerar um questionamento quanto à fidelidade dos resultados por parte dos médicos assistentes. O reconhecimento dessa situação é importante para o médico assistente e para o analista de laboratório e evita dúvidas a respeito da correção do resultado.

205 OXIDAÇÃO DA DIHIDRORODAMINA: UM TESTE CONFIÁVEL PARA O RASTREAMENTO DA DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA?

Silva RG, Daniel DC, Muramoto FJ, Chereghini AT, Silva MCA, Maekawa YH, Goncalves MV, Andrade LEC, Sandes AF, Perazzio SF

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: A doença granulomatosa crônica (DGC) é uma rara deficiência de fagócitos (1:250 mil pessoas), caracterizada por defeitos monogênicos com perda de função de uma das cinco subunidades da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase, impede, por conseguinte, a produção de derivados reativos do oxigênio. O rastreamento da DGC pode ser feito semiquantitativamente por meio do teste de oxidação da dihidrorodamina (DHR), cujo resultado, quando altera-

do [índice de oxidação de neutrófilos (ION) < 80], também pode sugerir um padrão de herança genética ligada ao X (ION < 10) ou autossômica recessiva (ION = 10-70). **Objetivo**: Descrever uma coorte retrospectiva composta pelos resultados das amostras coletadas para testes de oxidação da DHR em um grande laboratório clínico de referência de 2007 a 2017, associada aos respectivos dados demográficos e clínicos. **Material e métodos**: Foram submetidos 200 mL de sangue periférico à lise de hemácias. As amostras foram marcadas com DHR, estimuladas com PMA, adquiridas imediatamente em FACS Calibur ou Canto II e analisadas com os *softwares* Cell Quest ou DIVA, respectivamente, com resultados expressados em intensidade média de fluorescência (IMF). Ao mesmo tempo, amostras sem estímulo foram incubadas sob as mesmas condições para o cálculo do ION (IMF pós-estímulo/IMF sem estímulo). Os dados demográficos e clínicos foram obtidos por meio de busca ativa nos registros médicos e contato telefônico com o médico solicitante. **Resultados**: Foram analisadas no período 1.152 amostras, das quais 594 foram do sexo masculino (mediana da idade/máx-mín = 3/0-78 anos) e 558 do feminino (8/0-81 anos). Das amostras, 1.133 (5/0-81 anos) apresentaram ION = 259/87-1175. Não houve correlação significante entre ION e idade (p = 0,91) ou diferença do ION entre os sexos (M = 264/90-1175 *vs*. F = 255/11-951; p = 0,31) no grupo de amostras com resultado normal. Nove amostras de pacientes do sexo masculino (1/0-21 anos) apresentaram resultado sugestivo de DGC ligada ao X (ION = 1/1-8,5) e duas de pacientes do sexo feminino (oito e 38 anos) sugeriram a presença de formas autossômicas recessivas (ION = 11 e 52, respectivamente), permitiram claramente a distinção dos casos normais (p < 0,0001). Uma amostra de um homem de 68 anos com síndrome mielodisplásica apresentou ION = 1,2. Nove pacientes do sexo feminino (24/3-56 anos) demonstraram ser prováveis portadoras do gene da DGC ligada ao X por meio da presença de duas populações distintas de neutrófilos: uma normal (ION = 228/87-370) e outra deficiente (ION = 5/2-7). **Discussão**: Os resultados apresentados confirmam a boa acurácia do teste de oxidação da DHR para a diferenciação entre casos sugestivos de DGC ou portadoras do gene daqueles considerados normais. No entanto, outras condições também podem cursar com resultados alterados (p. ex.: síndrome mielodisplásica, leucemias mieloides, deficiência de mieloperoxidase, deficiência de glicose 6 fosfato desidrogenase), especialmente em pacientes não pediátricos. Não houve qualquer influência de sexo ou idade no resultado do teste após exclusão dos casos alterados. **Conclusão**: O teste da oxidação da DHR por citometria de fluxo é um método substancial, facilmente reprodutível, e pode ser usado para o rastreamento da DGC.

HEMATOPOESE E CÉLULAS-TRONCO

206 GREEN TEA MODULATES QUIESCENCE/MOBILIZATION OF HEMATOPOIETIC IMMATURE CELLS THROUGH APC/EPCR/PAR-1 AXIS

Torello CO[a], Paula EV[a], Shiraishi RN[a], Castro TCL[a,b], Martins F[a], Via FID[a], Prax MA[a], Queiroz MLS[a,b], Saad STO[a]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *Departamento de Farmacologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

Coordinated arrangement of bone marrow (BM) microenvironment is essential for the maintenance of hematopoietic stem cells and their progenitors (HSPC), and for the continuous supply of peripheral blood (PB) cells. Quiescence and/or mobilization of these cells from the BM into the circulation are tightly regulated, and non-physiological or stress conditions such as infections can accelerate them. Our previous findings showed that green tea (GT) modulates BM, spleen and PB myeloid population (Gr-1$^+$ Mac-1$^+$) of mice challenged by LPS. We also observed a reduction of the thrombin-antithrombin complex (TAT) and soluble endothelial protein C receptor (sEPCR) levels in the circulation of GT-treated mice. Thrombin has been reported to induce rapid HSPC mobilization through coagulation thrombin/PAR-1 axis, and quiescence is maintained through APC/EPCR/PAR-1 axis (Nat. Med. 2015, 21:1307-17). In this context, our goal was to investigate the effects of GT treatment in the primitive stem cell Lin Sca-1$^+$c-Kit$^+$ population (LSK) and mature populations including: T and B lymphocytes, monocytes, granulocytes and erythrocytes (Lin$^+$). Expression of PAR-1 and EPCR on these cells and the levels of sEPCR in the BM fluid were also evaluated. The dose 250 mg/kg/body GT was given once every 7 days by oral route (gavage) to mice (n = 6/group) challenged with i.p. injection of 100 µg LPS; controls received vehicle only. After 24 hours, the mice were sacrificed; BM and PB were collected for the assays. LPS injection induced an increase in the circulating LSK without affecting the pool of these cells in the BM. GT treatment prevented LSK recruitment into the PB and did not alter BM LSK percentage. Corroborating these findings, GT also reduced the number of immature progenitors (CFU-C) in PB, evaluated by clonal culture assay. Furthermore, GT did not affect the increased number of Lin$^+$ cells and circulating leukocytes (total WBC) induced by LPS injection. We also observed that LPS induced a rapid increase in the number of PB LSK and Lin+ cells expressing PAR-1, while reducing BM LSK expressing EPCR. GT did not affect the expression of PAR-1 in both populations, but partially recovered EPCR expression in BM LSK. GT also reduced the increased levels of sEPCR induced by LPS in the BM niche. Taken together, our results demonstrate that GT promotes an effect on the quiescence/mobilization of both the most primitive hematopoietic cells and their progenitors but does not affect mature populations. The reduction of vascular permeability observed in the BM of mice using Evans blue reinforces this action of GT. The effect of GT appears to be dependent on thrombin; although GT did not impact the expression of PAR-1, it modulated EPCR mainly in the medullary microenvironment, with maintenance of barrier integrity and consequent cell quiescence. Moreover, GT seems to have an anti-inflammatory effect possibly triggered by its effect on EPCR.

207 IDENTIFICAÇÃO DOS MECANISMOS DE REGULAÇÃO DAS CÉLULAS NATURAL KILLER PELO FATOR DE TRANSCRIÇÃO C/EBPG (CCAAT/ENHANCER BINDING PROTEIN GAMMA)

Lopes IA[a], Rocha AQA[a], Bianco TM[a], Scheucher PS[a], Tenen DG[b], Alberich-Jorda M[c], Rego EM[a], Figueiredo-Pontes LL[a]

[a] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[b] *Harvard Stem Cell Institute, Harvard Medical School, Boston, EUA*
[c] *Institute of Molecular Genetics of the Academy of Science of Czech Republic, Praga, República Tcheca*

Introdução: Os C/EBP (CCAAT/*enhancer-binding proteins*) são uma família de fatores de transcrição implicados numa variedade de processos da hematopoese. Entre esses, sabe-se que o C/EBP gama (C/EBPG) está envolvido na maturação funcional de células *natural killer* (NK). Entretanto, os mediadores dessa regulação não são conhecidos. As células NK são linfócitos com funções efetoras de citotoxicidade e de produção de citocinas, dependentes de um equilíbrio entre a expressão de receptores ativatórios e inibitórios, bem como de receptores de citocinas. As duas funções fazem das células NK importantes componentes da hematopoese. **Objetivo**: Estudar a regulação das células NK pelo C/EBPG. **Material, métodos e resultados**: Usamos células NK isoladas de animais transgênicos *knockout* (KO) para o C/EBPG e seus controles para analisar sua expressão gênica e função diferencial, com foco nos genes-alvo com potencial para regulação da hematopoese. Para identificar potenciais genes-alvo do C/EBPG, isolamos células NK deficientes para o C/EBPG e controles, por meio de *sorting*, e fizemos a análise de expressão gênica em grande escala. A validação da expressão diferencial dos genes-alvo do C/EBPG foi feita por PCR em tempo real para oito genes diferencialmente expressos na análise de expressão gênica em grande escala, a saber: IL-10, GMCSF, IFNg, TNFa, TGFb, TLR4, MYD88 e IRAK4. Os dados referentes à expressão basal e estimulada com IL-2, desses genes em células NK de animais KO para o C/EBPG e seus controles, revelaram uma tendência ao aumento da expressão de Myd88 nos animais KO quando comparados com os controles. Foram verificados os níveis das citocinas IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF e IFN por meio de citometria de fluxo, com o uso do sobrenadante da cultura de NK, observou-se que, após a ativação com IL-2, a produção de IFN mostrou-se diminuída em células NK C/EBPG deficientes em relação aos controles. Para caracterizar as células NK CEBPG-deficientes, analisamos a sua frequência (células linhagem-/CD3-/NK1.1+) e a expressão dos receptores NKG2D, Ly49D e NKG2A,

não foram observadas diferenças numéricas ou de expressão de receptores. Os subtipos funcionais dessas células foram caracterizados de acordo com a expressão de CD27 e CD11b, que permite identificar as subpopulações de células NK imaturas secretórias, secretórias, citotóxicas e tolerantes. Os animais KO mostraram maior percentagem de células secretórias e redução percentual e numérica de células citotóxicas quando comparadas com as células NK dos controles. Para demonstrar a deficiência funcional fizemos um ensaio de ativação de células. Após a coincubação de esplenócitos totais com células YAC-1, o ensaio de detecção do CD107 revelou que as células dos animais KO para o C/EBPG são cinco vezes menos ativadas do que células NK controles. Ademais, foi feito um ensaio de citotoxicidade por citometria de fluxo com o uso do CTO (*Cell Tracker Orange*) como sonda fluorescente, o qual se incorpora às células-alvo da linhagem YAC-1. Como resultado, para a razão 10:1 NK: células-alvo, as células NK C/EBPG KO foram menos citotóxicas do que as células NK dos controles. **Conclusão**: As células NK de animais transgênicos KO para o C/EBPG têm função deficiente, menor potencial citotóxico e expressão de genes e citocinas alteradas em relação aos seus controles. Os mediadores apontados, em especial, o IFN, são alvos importantes para a regulação da função secretória das células NK.

208 HIV E TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: DESCRIÇÃO DE SÉRIE DE CASOS E ANÁLISE DE TOXICIDADE

Akamine FM[a], Marcal AJ[a], Bellizze MA[a], Gomes R[a], Collareda R[a], Rangel LCO[b], Valentim MR[b], Garnica M[a,b]

[a] *Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Complexo Hospitalar de Niterói, Niterói, RJ, Brasil*

Introdução: Pacientes portadores de HIV apresentam risco aumentado para algumas doenças oncológicas, como alguns tipos de linfomas. Devido à longa sobrevida atingida atualmente, outros tipos de câncer, como o mieloma múltiplo, também têm sido mais diagnosticados. O transplante autólogo de medula óssea (Auto-TMO) é uma etapa importante do tratamento de algumas dessas patologias. **Objetivo**: Descrever uma série de casos de portadores de HIV submetidos a Auto-TMO e comparar a intensidade da toxicidade relacionada ao procedimento em relação a receptores de Auto-TMO não portadores de HIV. **Material e métodos**: A partir de uma coorte de 348 pacientes submetidos a Auto-TMO entre 2012 e 2017 em único centro, foram selecionados pacientes portadores de HIV para a descrição da série de casos. Para a análise de toxicidade, foi feito um estudo tipo caso controle pareado, com o uso como controles receptores de Auto-TMO da mesma coorte pareados por sexo, idade, patologia e tipo de condicionamento. Foram analisados dados de toxicidade hematológica (hemoglobina, plaquetas), hepática (TGO, TGP, bilirrubina total, GGT), renal (creatinina) considerou-se o pior valor do período e foram classificados pelos critérios do NIH CTCCAE v.4. Desfechos clínicos, como neutropenia febril, tempo de internação e mortalidade também foram acessados. A análise se restringiu à fase precoce do Auto-TMO. Testes estatísticos usados: teste de Fisher e Mann-Whitney, significância $p < 0,05$. **Resultados**: No período, oito pacientes portadores de HIV foram submetidos a Auto-TMO pelas seguintes patologias: doença de Hodgkin, mieloma múltiplo (n = 3; 38%, para ambas) e linfoma não Hodgkin (n = 2, 25%). Sete pacientes do sexo masculino e a mediana de idade foi de 45 anos (38–65). A mediana de linfócitos totais pré-condicionamento foi de 594 células/mm^3 (180-1.350). Na comparação com o grupo controle pareado não houve diferença estatisticamente significante nos graus de toxicidade hematopoiética (maior do que G3 em Hb em 25% *vs*. 57% em casos e controles e G4 em plaquetas em 100% de ambos); hepática (> G1 em TGO, TGP e BT em 0 e 10% em 14% de ambos os grupos), ou renal (maior do que G2 12,5% e 20%, respectivamente). Bacteremia (25% x 20%), tempo de neutropenia (6 x 7 dias, mediana) e tempo de internação (20 x 20,5 dias, mediana) foram semelhantes entre casos e controles. Dois pacientes foram a óbito, ambos no grupo controle. **Conclusão**: Pacientes portadores de HIV foram submetidos a Auto-TMO por indicações diversas e apresentaram toxicidades relacionadas ao procedimento em frequência e intensidade semelhante a pacientes não HIV com idade, sexo e regime de condicionamento semelhantes. Embora a partir de uma casuística pequena, o Auto-TMO parece ser um tratamento seguro para portadores de HIV e doenças onco-hematólogicas.

209 HUMAN GLOBIN QUANTIFICATION BY TARGETED PROTEOMICS FOR IN VITRO STUDIES

Ferreira AR[a,b,c], Lanfredi GP[a,b], Faca VM[a,b], Kashima S[b,c,d], Covas DT[a,b,c]

[a] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Centro de Terapia Celular (CTC), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[c] *Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[d] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

During the human development, different subsets of hemoglobin chains (globin) are produced and the transition in these patterns are known as globin switching. The hemoglobin identification and its quantification are important parameters for the diagnosis and follow-up of patients with hemoglobinopathies. However, despite the erythroid in vitro differentiation advances, up to date there is no absolute quantification approach that could measure the levels of globin chains throughout this process and evaluate the globin switching over time. Therefore, the tandem mass spectrometry (MS/MS) is an alternative method for the screening of hemoglobinopathies that can unbiasedly detect the human globin chain peptides using a small amount of sample. This investigation aims to characterize and quantify the profile of globin chains in patients with hemoglobinopathies and in erythroid in vitro differentiated cells by selected reaction monitoring (SRM) mass spectrometry. The SRM method with the unique peptides for the human globin chains alpha (α) beta (β), beta mutated chains β^S (c.20A>T, p.E6V) and β^C (c.19G>A, p. E6K), delta (δ), gamma (γ^A and γ^G), epsilon (ε), and zeta (ς) was developed using the open source software Skyline. Blood samples from both patients with hemoglobinopathies and blood donors, with previously known hemoglobin profiles by cation-exchange high-performance liquid chromatography (CE-HPLC), Variant II (Bio-Rad, CA, USA), were diluted and the total protein was quantified, reduced, alkylated, and digested by trypsin. The tryptic peptides were injected in triplicates into the LC-MS/MS Xevo TQs triple quadrupole spectrometer (Waters, MA, USA) coupled with an UPLC I-Class chromatographic system (Waters, MA, USA) with a C18 column and a linear gradient from 5 to 30% over 25 minutes. The detection of prototypic peptides was performed in a scheduled manner using from 3 to 5 transitions per peptide and a 2-minute window of detection. The method was evaluated and refined using blood samples and further used for erythroid differentiation studies. For each peptide, the best transitions, charge, and chromatographic elution time were selected to increase the identification sensibility. The α, δ, and γ chain peptides were identified in the analyzed samples. The method was able to blindly distinguish between samples with normal and mutated beta chains (β^S and β^C) and the heterozygotes such as HbAS and HbSC. Our study presented a targeted proteomics-based approach that could be applied in translational studies as a diagnostic tool for hemoglobinopathies. It also has the potential to be used to monitor globin switching during the in vitro hematopoietic differentiation. Further experiments with heavy labeled peptides must be done to achieve an absolute quantification.
Financial Support: CTC/FAPESP (2013/08135-2), FAPESP (2017/08057-2; 2016/03809-3), CNPq (465539/2014-9), FUNDHERP, and BNDES.

210 STANDARDIZATION OF MURINE BONE MARROW-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELL CULTURE IN VITRO

Pissarra MF[a], Torello CO[a], Saad STO[a], Lazarini M[a,b]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*

Hematopoietic stem cells are responsible for repopulating the blood system and their quiescence and expansion are tightly controlled by cytokines and direct contact with the bone marrow microenvironment (BMME). Mesenchymal stem cells (MSCs, one of the major components of the BMME) are multipotent cells capable of giving rise to different cell types. Studies have shown that alterations in MSCs are also found in several hematological diseases. However, their role in the pathophysiology is still unclear. Thus, MSC culturing is important to

evaluate their role in the diseases and their potential contribution to therapeutic response. In order to perform such evaluation, we aimed to test different protocols of murine BM-MSC culture and expansion in vitro. **Methods:** Five protocols were tested, which varied in the use of culture media (RPMI, DMEM, IMDM), serum [horse (HS) or bovine (FBS)] and initial cell density. Flow cytometry (FACS) markers were used to confirm lineage purity. **Results:** Protocols 1 ($8x10^7$ cells/plate, DMEM + 10-20% FBS), 2 ($1x10^7$ cells/plate, RPMI + 10-20% HS) and 3 ($2x10^7$ cells/plate, RPMI, 20% HS, 2 uM L-glutamine, $1x10^6$ mol/L hydrocortisone) presented fibroblast-like cells; however, the cells were unable to reach confluence in the first passage (protocols 1 and 2) and in the fourth passage (protocol 3). Protocols 4 ($17,5x10^6$ cells/well, DMEM, 10% FBS) and 5 ($8x10^7$ cells/plate, RPMI, IMDM, 9% FBS, 9% HS, 12 uM L-glutamine) presented cell growing until the sixth passage and CD44+, Sca1+, CD45+, CD31+, CD11b+, Ter119+, by FACS, which indicated contamination, since CD45, CD31, CD11b, Ter119 should be negative. **Discussion and Conclusion:** Bone marrow cells from mice present a high number of macrophages that end up contaminating the culture. Despite the literature presenting an established MSC culture in vitro from human BM, murine MSCs are more difficult to isolate and purify due to their heterogeneity and low percentage in the bone marrow.
CEUA-4399-1.
Supported by FAPESP, Cnpq, CAPES.

211 SUPEREXPRESSÃO DO GENE DA FOSFATIDILINOSITOL-FOSFATO-QUINASE-II-ALFA (PIPKII) E RESPOSTA DOS GENES α, β E γ DAS GLOBINAS HUMANAS

Malimpensa D[a], Faber EW[a], Corat MAF[b], Lana MVG[c], Strauss BE[c], Costa FF[d], Sonati MF[a], Jorge SE[a]

[a] *Laboratório de Hemoglobinopatias, Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Centro Multidisciplinar para Investigação Biológica na Área da Ciência em Animais de Laboratório, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[c] *Laboratório de Vetores Virais, Centro de Investigação Translacional em Oncologia, Instituto do Câncer de São Paulo/LIM 24, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[d] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Introdução: As fosfatidilinositol-fosfato quinases (PIPKins) são enzimas pertencentes à família de lipídeo-quinases cujo domínio catalítico central é funcionalmente caracterizado pelo reconhecimento e fosforilação do fosfatidilinositol (PtdIns) – importante segundo mensageiro em diversas funções celulares, inclusive a expressão gênica. Tais enzimas são classificadas em três subfamílias – PIPKI, PIPKII e PIPKIII (isoformas α, β e γ), de acordo com o sítio preferencial de fosforilação do PtdIns. Responsável pela regulação dos níveis de fosfatidilinositol-4,5-bifosfato ($PI4,5P_2$), a PIPKII subtipo a (PIPKIIα), está presente em elevadas concentrações nos eritrócitos, muito embora sua função, nesse tipo celular, não esteja elucidada. Entretanto, estudos recentes sugerem uma possível influência dessa enzima na expressão dos genes , e da hemoglobina humana. **Objetivo**: Superexpressar o referido gene por meio da técnica de CRISPR (do inglês *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) de ativação (CRISPR/dCas9) em células eritroleucêmicas KU812 (que expressa os genes α, β e γ de globinas) e quantificá-las por meio da técnica de PCR quantitativa (qPCR), em complementação a estudo que visou ao *knockdown* do mesmo gene. Adicionalmente, as demais PIPKins também foram avaliadas. **Material e métodos**: O sistema, composto por cinco construtos lentivirais (três RNAs guias e duas construções plasmidiais que continham as sequências de fatores auxiliares de ativação [SAM]), foi transfectado (lipofectamine 3.000) nas células em cultura e amostras de RNA foram quantificadas por qPCR após 24, 48 e 72h da transfecção. A expressão gênica relativa foi normalizada e calculada em relação aos genes endógenos b actina e GAPDH. **Resultados**: As 48 horas pós-transfecção apontaram que o aumento da PIPKIIa (64%) levou à redução bastante significativa da expressão de globina β (*fold change* = 0,002) e relevante aumento na expressão de globina γ (*fold change* = 3,2) em relação ao controle negativo não transfectado. A expressão de globina α, por sua vez, sofreu variação entre a redução (*fold change* = 0,8 em 48h pós-transfecção) e o aumento (*fold change* = 1,2 em 24 e 72h pós-transfecção). Todas as demais subfamílias de PIPKins sofreram redução na expressão (24h pós-transfecção). **Conclusão**: Embora preliminares, os achados aqui apresentados sugerem uma relação entre a expressão do gene da enzima PIPKIIα e os genes de globinas, no modelo celular aqui estudado. Tais resultados deverão validados e comparados com a quantificação proteica pela técnica de *Western Blotting* e sua representatividade em células precursoras eritroides CD34+ também deverá ser avaliada.
Apoio financeiro: Fapesp, CNPq, Capes, Faepex-Unicamp.

212 DESCOBERTA INCIDENTAL DE INFILTRAÇÃO MEDULAR POR ADENOCARCINOMA PROSTÁTICO DURANTE PRÉ-OPERATÓRIO DE LESÃO NASAL

Nascimento MCAD, Mattos ER, Gallucci MC, Barbosa LGR, Garcia MM, Amaru MKG, Arca GL, Santos JS, Sabaini CS, Higashi M

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

Objetivo: Descrever um caso avançado de adenocarcinoma prostático, com infiltração de medula óssea, diagnosticado devido a quadro de bicitopenia em exames pré-operatórios, para biópsia de lesão nasal. **Material e métodos**: Estudo feito por meio da coleta de dados do prontuário. **Resultados**: JCMPJ, 63 anos, diabético e hipertenso, com quadro de epistaxe havia vários anos, avaliado por ORL, que evidenciou lesões crostosas em septo, porém em exames pré-operatórios, para biópsia dessas lesões, foram evidenciadas anemia e plaquetopenia importantes, foi solicitada avaliação hematológica, com mielograma e biópsia de medula óssea, que revelaram a presença de blocos celulares, sugestivos de adenocarcinoma, que foi confirmado pela biópsia, com PSA total de 551 ng/mL (VR: até 2,5 ng/mL), USG de abdome, compatível com aumento prostático e com linfonodopatias ilíacas externas esquerdas, ademais de tomografias de rastreio, com nódulo pulmonar e linfonodomegalias mediastinais/hilares, cintilografia óssea com múltiplas lesões osteoblásticas, difusas. O paciente fez biópsia de úlcera septal, que foi compatível com carcinoma espinocelular *in situ*, sem necessidade de terapia adicional. Foi iniciada terapia hormonal com bicalutamida 50 mg ao dia por 10 dias e goserelina 3,6 g SC mensal. No momento está em uso de abiraterona 250 mg (quatro comprimidos diários) e goserelina 3,6 g SC mensal, com último PSA total de 30,75 ng/mL do dia e normalização do hemograma. **Discussão**: O osso é o local predominante do câncer de próstata. Embora as metástases ósseas sejam frequentemente assintomáticas inicialmente, os pacientes podem eventualmente desenvolver dor, fraturas patológicas, compressão medular e hipercalcemia. Os achados laboratoriais mais comuns observados em homens com câncer de próstata metastático ósseo são o aumento do nível sérico de PSA, fosfatase alcalina e anemia. O envolvimento ósseo pode ser diagnosticado por modalidades de imagem, como tomografia, ressonância nuclear magnética ou cintilografia óssea, mas o diagnóstico definitivo de metástases depende do exame histopatológico de medula óssea. Quando o câncer de próstata infiltra a medula óssea, a hormonioterapia é provavelmente o tratamento mais eficaz, é o primeiro tratamento, geralmente com um análogo do LHRH ou a orquiectomia. Se isso não responder, outras medidas podem ser usadas, como um antiandrógeno, quimioterapia com docetaxel ou cabazitaxel. Os bisfosfonatos ou o denosumabe também são usados em pacientes com metástase óssea, para reduzir a dor e o crescimento do tumor. A radioterapia é usada para tratar a dor óssea localizada. **Conclusão**: Deve-se estimular o acompanhamento médico frequente e *screening* para câncer de próstata, com consulta médica, exame do toque prostático e dosagem sanguínea de PSA a partir de 40 anos, a fim de evitar o diagnóstico tardio da doença, que diminui as chances de cura, visto que na maioria das vezes tem um curso inicial assintomático. A biópsia de medula óssea constitui o recurso diagnóstico mais importante e indispensável para definir metástase óssea e o tratamento deve enfocar a doença primária, pois o tecido medular tem grande capacidade de recuperação, pode retornar à completa normalidade após erradicação da doença de base, conforme relatado neste trabalho.

213 COMPARAÇÃO DA CELULARIDADE DA MEDULA ÓSSEA POR BIÓPSIA E ASPIRADO CONCOMITANTES: ANÁLISE DE 616 CASOS

Junior ES, Barroso R, Velloso EDRP, Silveira PA, Suganuma LM, Penteado RMC, Bezerra AMPS, Pasqualin DC, Villarinho AAR, Guerra JCC

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brazil

Introdução: A biópsia de medula óssea (BMO) é considerada padrão -ouro para definição da celularidade medular, pois proporciona uma melhor representação do tecido hematopoiético, do estroma e de possível infiltração medular. Entretanto, em algumas situações podem existir limitações para sua feitura, devido ao maior risco de complicações, principalmente hemorrágicas. **Objetivo**: Avaliar a correlação da celularidade estimada pelo aspirado (AMO) e BMO feitos simultaneamente. **Material e métodos**: Análise retrospectiva de AMO e BMO feitos de janeiro de 2017 a junho de 2018, em um único centro hospitalar, por meio de sistema informatizado da medicina diagnóstica. O aspirado medular foi obtido por agulha de Illinois em crista ilíaca posterior, submetido à coloração pancrômica (Rosenfeld) e analisado por dois hematologistas (de uma equipe de seis). A biópsia foi feita com agulha de Jamshidi, o fragmento corado por hematoxilina-eosina e pararreticulina, foi avaliada por dois hematopatologistas experientes. Por meio dessas técnicas, estimou-se a celularidade como normo, hipo, hipercelular para a idade e não avaliável (NA), foi verificada a concordância ou discordância entre AMO e BMO. Demais parâmetros correlacionados foram gênero, idade, presença de fibrose e conclusão. Foram analisados 616 casos, o gênero de 274 (44,4%) era feminino e os demais (342) (55,6%) masculinos. A idade variou de um a 95 anos (mediana de 56). **Resultados**: Das amostras, 603/616 apresentaram dados de biópsia de medula óssea para avaliação comparativa; 204/603 (33,8%) foram hipercelulares; 171/603 (28,4%) hipocelulares e 228/603 (37,8%) normocelulares; 294/603 (48,7%) apresentaram discordância da celularidade estipulada. Das amostras hipercelulares (204), 92 (45,1%) foram discordantes com o AMO; das 171 amostras hipocelulares, 74 (43,2%) foram também discordantes. As discordâncias nas amostras hipercelulares distribuíram-se em: hiper/hipo 30/92 (32,6%); hiper/NA 20/92 (21,7%); hiper/normo 42/92 (45,6%). Quanto às hipocelulares: hipo/hiper 15/74 (20,2%), hipo/NA 16/74 (21,6%); hipo/normo 43/74 (58,1%). Quanto à presença de fibrose, dentre as amostras discordantes hipercelulares, 58/92 (63%) apresentaram fibrose de graus 1 a 3. E entre as hipocelulares, 60/74 (81,1%) não apresentaram fibrose. **Discussão**: Nossos dados evidenciaram maior grau de discordância (48,7%) entre as celularidades da BMO e do AMO do que o reportado na literatura (Sabharwal, 1990; Gruppo, 1977), entretanto com maior amostragem. Nesses foi observada discordância entre 30 e 40%, a mistura com o sangue sinusoidal (hemodiluição) e *dry tap* foram os maiores limitantes para determinação da celularidade pelo aspirado. Neste estudo avaliamos a presença de fibrose medular, que foi muito mais frequente no grupo discordante hipercelular (biópsia) e menos frequente no hipocelular, evidenciou-se o papel fundamental da presença/ausência de fibrose na concordância de ambas as técnicas. **Conclusão**: A avaliação da celularidade pelo aspirado, ainda que inferior em relação à biópsia de medula óssea, tem seu papel devido a maior acessibilidade, menor risco e maior rapidez de análise. Essa avaliação muitas vezes é adequada, mas tem limitações principalmente em pacientes com fibrose medular.

LINFOMA DE HODGKIN

214 EOSINOFILIA EXTREMA EM UM PACIENTE COM NEOPLASIA LINFOPROLIFERATIVA EXPRESSORA DE MOLÉCULAS CITOTÓXICAS: LINFOMA HODGKIN COM EXPRESSÃO DE MOLÉCULAS CITOTÓXICAS OU LINFOMA T? – RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Pastori MDS, Lamônica A, Almeida NBJA, Schenka AA, Delamain MT, Pagnano KBB, Oliveira GB, Lorand-Metze IGH, Hayakawa GGY, Duarte BKL

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

Introdução: O linfoma Hodgkin (LH) é caracterizado pela presença de células de Reed-Sternberg (RS) em um fundo inflamatório. A linfadenopatia cervical indolor é a principal manifestação clínica. Fenotipicamente, as células RS expressam CD30 e CD15, é rara a presença de marcadores citotóxicos. **Objetivo**: Relatar o caso de uma paciente com LH com expressão de moléculas citotóxicas. **Resultados**: Paciente de 56 anos, feminina, procurou serviço de urgência por quadro de abdome agudo obstrutivo. Havia 60 dias com queda do estado geral, perda ponderal, inapetência e anasarca. Dos exames clínicos, destaca-se o hemograma, com eosinofilia (Hb: 12,5 g/dL; Ht: 36%; leucócitos 111.730 céls/mm^3, 84.000 eosinófilos e plaquetas de 626 mil céls/mm^3). A paciente foi submetida à laparotomia exploradora com colectomia parcial, cujo anatomopatológico mostrou lesão tumoral ulcerada que, à microscopia, era caracterizada por perda da arquitetura dos folículos linfoides, com grande infiltração por eosinófilos. Algumas células grandes de permeio, com características de RS, expressavam CD30, com os marcadores CD20, PAX5, CD3 e CD5 negativos. Tal padrão não permitia a exclusão de linfoma não Hodgkin (LNH) T anaplásico. Após o procedimento cirúrgico, a paciente foi encaminhada para nosso serviço, no qual fez PET-CT com hipercaptação em linfonodomegalias torácicas e abdominais, mediam até 5,1 cm, maior SUV 19, com presença de congestão pulmonar, ascite e derrame pleural. Foi submetida a tratamento quimioterápico com CHOP, devido à hipótese de LNH-T, com melhoria da eosinofilia. Posterior ampliação do painel imuno-histoquímico mostrou expressão adicional de granzima e perforina. Esse dado, aliado à ausência de expressão de marcadores de linfócitos T e à presença de células morfologicamente sugestivas de RS, permitiu o diagnóstico de LH com expressão de grânulos citotóxicos. O esquema quimioterápico foi modificado para ABVD com progressão de doença após dois ciclos, confirmada pelo PET e com pioria da eosinofilia, veio a falecer. A necropsia mostrou presença de tumor abdominal e infiltração pulmonar, com marcação de CD15, CD30, granzima e perforina nos dois órgãos. **Discussão**: O LH clássico é caracterizado por células RS, circundadas por infiltrado inflamatório. Essas células são de origem B, provenientes do centro germinativo, e expressam marcadores característicos, como CD30 e CD15. A presença de moléculas citotóxicas, como granzima B, granzima M, TIA-1 e perforina, está habitualmente associada a linfomas T, é rara no LH. A eosinofilia, apesar de frequentemente associada ao LH (15% dos pacientes ao diagnóstico), raramente excede a contagem de 1.000 eosinófilos/mm^3 (< 2%), não há relatos na literatura da associação entre uma eosinofilia tão expressiva e a expressão de moléculas citotóxicas em um paciente com LH. **Conclusão**: O presente relato chama a atenção para o desafio diagnóstico do LH com expressão de moléculas citotóxicas. A apresentação clínica agressiva, predominantemente extranodal e associada à eosinofilia acentuada, favorecia o diagnóstico de um LNH T. Hematologistas e patologistas devem estar atentos para a existência dessa entidade, que deve ser suspeitada sempre que a expressão de grânulos citotóxicos e CD30 não for acompanhada da expressão de marcadores de linfócitos B ou T em células neoplásicas com morfologia sugestiva de células RS.

215 AVALIAÇÃO INICIAL E DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE HODGKIN – UM RELATO DE CASO

Brito TV, Moraes PVB, Velke KR, Aragao JO, Giannini JR, Rocha FL

Hospital Adventista Silvestre, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Relatar o de caso de um paciente de 64 anos, masculino, sem comorbidades, internado no Hospital Adventista Silvestre para investigação de síndrome febril. **Relato de caso**: Paciente apresentava havia um mês febre alta diária associada a calafrios, sudorese noturna e inapetência. Exames laboratoriais sem leucocitose ou anemia, demonstraram apenas PCR discretamente elevado. Ao exame físico, observamos linfonodomegalia em região inguinal direita de consistência fibroelástica, móvel e indolor. Baço aumentado de tamanho, palpável cerca de 4 cm abaixo do rebordo costal esquerdo, também indolor. Feita TC de pescoço, tórax, abdome e pelve que evidenciou hepatoesplenomegalia, linfonodomegalias mediastinais e hilares à direita e múltiplos linfonodos cervicais proeminentes bilateralmente. Paciente foi submetido à biopsia de linfonodo inguinal direito com estudo imuno-histoquímico e aspirado de medula óssea. A biópsia mostrou linfoma de Hodgkin, porém o aspirado não constatou presença de células anômalas. **Discussão**: O linfoma de Hodgkin (LH) corresponde a 10% de todos os linfomas e tem distribuição bimodal – ao redor dos 20-30 anos e por volta dos 50-60. A avaliação inicial do paciente com suspeita de LH deve prover informações para o diagnóstico, prognóstico, estadiamento e tratamento. A maioria dos pacientes se apresenta com linfonodomegalia assintomática. Entretanto, mui-

tas vezes, sinais e sintomas são mais compatíveis com doenças infecciosas do que com doenças neoplásicas. Uma quantidade significativa de pacientes com LH desenvolve sintomas sistêmicos antes mesmo da descoberta da linfadenopatia. Presença de sintomas B, apresentados pelo nosso paciente, corresponde a 20% nos estágios I-II e ate 50% em pacientes com doença avançada. A febre é mais evidente à noite e se torna mais severa e frequente com o tempo. Porém, também pode se apresentar de maneira muito similar à febre das doenças infecciosas. O diagnóstico é estabelecido pela biópsia tecidual, preferencialmente do linfonodo. Mcintyre et al. (1987), em um estudo retrospectivo com 613 casos, demonstrou que em apenas 40 casos a biópsia medular revelava infiltração. El-Galaly et al. (2012), em um estudo retrospectivo com 454 casos recém-diagnosticados, demonstrou que a feitura de aspirado medular não alterava risco ou a estratégia do tratamento no paciente com linfomas. Exames de imagem são importantes no estadiamento e na escolha da quimioterapia. Embora PET-CT seja considerado o método preferencial para o estadiamento, Razek et al. (2017) demonstraram em uma analise retrospectiva que TC de corpo todo apresentava excelente sensibilidade, superior a 94%, para o estadiamento e também na resposta ao tratamento, é um método extremamente confiável na avaliação de linfoma. **Conclusão**: Em nosso paciente, a avaliação inicial, que incluiu anamnese detalhada e exame físico minucioso, foi fundamental para a suspeita de linfoma de Hodgkin. Paciente foi submetido à biopsia do linfonodo, foi confirmado o diagnóstico. Após de exames de imagem, foi estadiado pela classificação de Lugano no estágio III. Diante disso, foi iniciado o tratamento AVBD (doxorrubicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina), considerado o tratamento padrão, administrado a cada 14 dias, foram propostas 24 semanas de duração do tratamento. Paciente segue em acompanhamento clínico com boa resposta ao tratamento até o momento.

216 DETECÇÃO DE CÉLULAS DE REED-STERNBERG POR CITOMETRIA DE FLUXO E SEU PAPEL NO AUXÍLIO AO DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE HODGKIN

Cardoso CC, Santos-Pirath IM, I-Ching L, Lange BG, Silva JP, Koide GB, Ribeiro AAB, Pereira CHJ, Del-Moral JAG, Santos-Silva MC

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

Introdução: O linfoma de Hodgkin (LH) é uma das únicas neoplasias em que as células tumorais representam a minoria da composição celular do tumor (em geral < 1%). Nessa doença, são encontradas células neoplásicas denominadas células de Reed-Sternberg (RS) em um ambiente composto por células inflamatórias. As células RS apresentam grande tamanho, núcleo bilobulado ou multilobulado e citoplasma abundante. Para a confirmação do diagnóstico de LH é necessária a análise histopatológica do linfonodo para avaliação de sua arquitetura tecidual, seguida pela imuno-histoquímica (IHQ), capaz de detectar a presença de células RS, que podem expressar os marcadores CD30, CD15, CD95 e que geralmente não expressam CD45. A imunofenotipagem por citometria de fluxo (CF) não apresentava um papel importante no diagnóstico de LH, era útil apenas para excluir a presença de linfoma não Hodgkin (LNH) e avaliar o componente celular inflamatório. No entanto, na última década, estudos têm proposto que a CF pode detectar também a presença das células RS, de acordo com as características de dispersão de luz e a expressão dos marcadores usados na IHQ. Para isso, deve-se considerar a viabilidade da amostra e a aquisição do maior número possível de células, a fim de se obter uma alta sensibilidade no teste. **Objetivo**: Avaliar o papel da CF no diagnóstico de LH, pela avaliação da presença de células RS e de células inflamatórias presentes no tumor. **Material e métodos**: Avaliou-se o resultado encontrado por CF e IHQ dos últimos cinco casos diagnosticados com LH em um hospital universitário. Os resultados da CF foram coletados do sistema de informação da Divisão de Análises Clínicas e da IHQ, do sistema da anatomia patológica do mesmo hospital. **Resultados**: Foram avaliadas cinco amostras de biópsias de linfonodo. Em todos os casos, por CF, foi excluída a presença de LNH-B pela observação de linfócitos B policlonais após avaliação da relação kappa/lambda. Além disso, em todos os casos, foi observado um predomínio de linfócitos T, especialmente TCD4+, com uma relação média de TCD4+/TCD8+ igual a 6,9 e mediana de 3,8 (intervalo de 2,4 a 16,9). Para a detecção da presença de células RS por CF, foram usados anticorpos monoclonais específicos adicionados a dois tubos com a amostra e foram salvos 2.369.960 eventos (mediana) por tubo (intervalo de 920.350 a 3.662.080). A análise por CF detectou a presença de 0,01% a 0,4% de células de grande tamanho e alta complexidade interna, com expressão ausente ou fraca de CD45 e expressão de CD15, CD30, CD71 e CD95 (com variações entre os casos). O diagnóstico de LH foi confirmado pela IHQ em todas as cinco amostras. Desses, dois casos se tratavam de recidiva. **Discussão**: Os resultados encontrados corroboram aqueles publicados nos estudos que sugerem que a CF pode auxiliar no diagnóstico de LH. Uma das vantagens da CF é a rapidez em liberar os resultados, o que pode ser útil para direcionar a avaliação IHQ. No entanto, diferentemente da IHQ, a CF avalia células viáveis e requer biópsias com elevada viabilidade e celularidade, a fim de salvar um grande número de células totais e, assim, detectar as células RS. **Conclusão**: A análise dos cinco casos supracitados sugere que a CF tem um papel importante no diagnóstico de LH, por ser capaz de identificar as células RS, presentes em pequenas quantidades no tumor, e avaliar as células do componente inflamatório, quando bem padronizada.

217 POLINEUROPATIA DESMIELINIZANTE SECUNDÁRIA AO USO DE BRENTUXIMAB VEDOTIN EM PACIENTE COM LINFOMA DE HODGKIN REFRATÁRIO: RELATO DE CASO

Cabianca CAM, Franco LC

Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

Objetivo: Relatar um caso clínico de efeito adverso pouco frequente pós-tratamento com brentuximab vedotin, indicado devido a um linfoma de Hodgkin refratário. **Material e métodos**: Estudo retrospectivo e observacional, que adquiriu dados por meio do prontuário e relatórios das consultas ambulatoriais. **Resultados**: MEL, feminina, 54 anos, com história de linfonodomegalia cervical direita havia quatro meses. Também se queixava de sudorese noturna havia um ano e emagrecimento de 3 kg em 20 dias. Ao exame físico, detectada presença de linfonodo em região cervical à direita, cerca de 3 cm, aderido a planos profundos e indolor. Biópsia excisional revelou diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH) clássico tipo esclerose nodular e PET CT com atividade glicolítica em linfonodos supra e infradiafragmáticos, além de parênquima esplênico, determinou estágio IIIB. Paciente foi submetida à quimioterapia ABVD seis ciclos. Porém, houve recidiva do LH após oito meses, evidenciado por nova biópsia. Após dois ciclos do protocolo de resgate DHAP, evoluiu com insuficiência renal aguda não dialítica e o transplante de células-tronco autólogo foi contraindicado naquele momento. Voltou a apresentar sintomas B e novo PET CT evidenciou linfonodomegalias infradiafragmáticas compatível com processo linfoproliferativo em atividade. Assim, foi iniciado o brentuximab vedotin. Depois de duas doses, paciente começou a apresentar fraqueza progressiva, simétrica em membros inferiores e ascendente. Ao exame físico, foi identificada tetraparesia, com força grau 2 de membros superiores e inferiores, associada a hipoestesia superficial e profunda. A eletroneuromiografia demonstrou alterações compatíveis com polineuropatia axonal sensitiva e motora. Devido ao comprometimento neurológico, foi preciso interromper o uso do brentuximab vedotin. Então, foi rediscutida com a equipe médica a possibilidade de transplante, que contraindicou devido à história de fibrose pulmonar e infecções de repetição. Novo PET CT feito após 38 dias da segunda dose não mostrou linfonodos metabolicamente ativos descritos no exame anterior. **Discussão**: O LH tem células tumorais que expressam o CD30, é um alvo importante para o tratamento. O brentuximab vedotin é constituído por um anticorpo monoclonal direcionado para a proteína CD30 e indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin CD30+ refratário no seguimento de transplante autólogo de células estaminais ou seguimento de pelo menos duas terapêuticas prévias quando o transplante ou a quimioterapia combinada não constituem uma opção de tratamento. Deve ser administrado a cada três semanas, na dose de 1,8 mg/kg. Porém, os pacientes estão sujeitos a efeitos adversos, destacam-se os mais frequentes, como neutropenia, artalgia, mialgia, entre outros; e os pouco frequentes, como pancreatite aguda, polineuropatia desmielinizante, síndrome de Stevens-Johnson. Nesses casos, a dose deve ser ajustada, reduzida para 1,2 mg/kg ou até mesmo suspender o tratamento, a depender da gravidade do quadro. **Conclusão**: O advento de novos esquemas de tratamento, como o brentuzimab vedotin, mostrou maior número de resposta completa em LH refratário, aumentou a sobrevida desses pacientes. Seu uso traz riscos

de efeitos adversos, mas devemos sempre ponderar os riscos e os benefícios possíveis.

218 LINFOMA DE HODGKIN PRIMÁRIO PULMONAR (LHPP): ETIOLOGIA RARA DE NEOPLASIA PULMONAR

Paul P, Cecyn KZ, Sousa VT, Marques FM, Souto EX, Aldred VL, Melillo KP, Perobelli LLM

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

Introdução: O LHPP é entidade clínico-patológica rara que corresponde a menos de 1% de todos os linfomas. A apresentação clínica inicial pode mimetizar a de uma doença inflamatória ou infecciosa, dificultar adequado diagnóstico etiológico. Há 100 casos descritos desde 1927, data do primeiro relato. **Objetivo**: Relatar caso de LHPP com cavitações intratumorais. **Relato de caso**: Paciente feminina, 61 anos, sem comorbidades, não tabagista. História de um ano de tosse seca, febre vespertina, sudorese noturna e perda ponderal de 6 kg. Ao exame físico, mucosas hipocoradas, cianose, dispneia aos esforços e hipoxemia com necessidade de oxigenioterapia, redução de murmúrio vesicular em campos médios e superiores pulmonares, linfonodomegalias e hepatoesplenomegalia ausentes. Exames complementares: hemograma com hemoglobina 11,9 g/dL, leucócitos 25.600/mm^3, neutrófilos 22.272/mm^3, linfócitos 1.792/mm^3 e plaquetas 474.000/mm^3, desidrogenase láctica 360 U/L, albumina 3,5 g/dL. Biópsia de medula óssea sem evidências de infiltração por doença linfoproliferativa. Tomografia de tórax com nódulos pulmonares bilaterais de até 6 cm, em regiões peri-hilares e lobos superiores, estendiam-se até a pleura, alguns com cavitações. Presença de linfonodomegalias mediastinais de até 3 cm, ausência de hepatoesplenogemalia e de linfonodomegalias cervicais e abdominais. Broncoscopia: lesão endobrônquica, em terço distal da traqueia e brônquio fonte direito. Biópsia pulmonar compatível com linfoma de Hodgkin clássico subtipo esclerose nodular, com células grandes e atípicas em fundo linfo-histiocitário, com positividade para CD30, CD15 e PAX5 focal e sem imunoexpressão de CD20, CD3 e EBV. Diagnóstico final: LHPP estádio IVB pela classificação de Lugano, *International Prognostic Score* 4. Após o primeiro ciclo de quimioterapia, segundo o protocolo, com doxorrubicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina (ABVD), apresentou melhoria clínica significativa, com resolução da hipoxemia e dispneia. Atualmente segue em tratamento, com boa tolerância à quimioterapia. **Discussão**: Apesar de o envolvimento pulmonar estar presente em 15%-40% dos casos de LH ao diagnóstico, o acometimento primário pulmonar é raro e a presença de cavitações intratumorais representa manifestação excepcionalmente infrequente. Classificado separadamente dos linfomas com acometimento pulmonar secundário, o LHPP provavelmente se origina a partir do tecido linfoide associado à mucosa pulmonar ou aos folículos peribrônquicos. Aparentemente tem discreta predileção pelo sexo feminino e distribuição etária bimodal (< 35 e > 60 anos). Critérios diagnósticos: 1. Características histológicas de linfoma de Hodgkin; 2. Restrição da doença aos pulmões ou com mínimo acometimento hilar; 3. Ausência de doença em outros sítios. O subtipo esclerose nodular parece ser o mais comum e as lesões pulmonares não têm aspecto típico na avaliação tomográfica, podem apresentar-se como nódulos, massas cavitadas ou consolidações usualmente peri-hilares e em lobos superiores. Dada a restrita casuística descrita, a estratégia terapêutica, o prognóstico e a sobrevida são dados pouco consistentes, mas sugerem bons resultados com a terapia-padrão (ABVD). **Conclusão**: LHPP é uma condição clínica infrequente que pode mimetizar outras patologias pulmonares. Nesse contexto, a suspeição clínica e o diagnóstico representam grande desafio, vista a real possibilidade de remissão com a terapia sistêmica.

219 AVANÇOS DA TERAPIA IMUNOLÓGICA NO LINFOMA DE HODGKIN: REVISÃO DA LITERATURA

Mesquita JL, Garcia YDO, Rosales YMZ, Oliveira PN, Santo TEJD, Sousa JC, Pitombeira MHS, Duarte FB, Lemes RPG

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

Introdução: No linfoma de Hodgkin (LH), a expressão do receptor de morte programado 1 (PD-1) nos linfócitos T está aumentada, igualmente ocorre com seu ligante (PD-L1) ou (PD-L2) expressos nas células tumorais. Nessa via acontece a interação do PD-1 com PD-L1/PD-L2 que promove sinais inibitórios das células T, constitui assim um mecanismo de evasão do sistema imune das células neoplásicas. O entendimento da patogênese do LH levou ao desenvolvimento de novos alvos terapêuticos. Atualmente o uso da imunoterapia revolucionou o tratamento de pacientes com doenças onco-hematológicas e marcou um importante avanço clínico na terapia, em virtude do aparecimento das drogas-alvo e com o aumento nas taxas de remissão. A imunoterapia oncológica se propõe a reativar a resposta imune a células tumorais, usa agentes que modulam pontos de checagem imune, como a proteína 1 de morte celular programada e seu ligante (PD-1/PD-L) e linfócitos T citotóxicos associados a antígeno 4 (CTLA-4). **Objetivo**: Fazer uma revisão com foco nos avanços no tratamento imunológico dos pacientes com linfoma de Hodgkin que contempla uma atualização do conhecimento. **Material e métodos**: Revisão da literatura dos artigos das bases de dados PubMed, SciELO e BVS com os descritores em ciências da saúde (DECs): "Imunoterapia" AND "Linfoma de Hodgkin". Nos critérios de inclusão, foram inseridos artigos publicados na língua estrangeira, disponíveis gratuitamente online, de 2014 a 2018. Foram selecionados os artigos mais relevantes para análise e discussão. A busca ocorreu de abril a julho de 2018. **Resultados**: O linfoma de Hodgkin clássico (LH) caracteriza-se por alterações descritas no cromossomo 9p24.1, resulta no aumento da expressão do receptor do ligante da morte celular programada 1 (PDL-1) nas células Reed-Sternberg (RS). A partir do melhor entendimento sobre o LH, verificaram-se na literatura vários avanços nos estudos sobre o melhor tratamento da doença. Os estudos apresentam a terapia imunológica mais comumente usada, os inibidores de *checkpoint* anti-PD-1, anti-PDL1 e anti-CTLA-4. Outra característica das células RS é a alta expressão do antígeno CD30, que permite o desenvolvimento de anticorpos monoclonais específicos para o CD30. Outros estudos têm sido feitos em diferentes pontos imunológicos, como exemplo inibidor da JAK2. Têm sido investigadas novas terapias, como o receptor de antígeno quimérico das células T (CAR-T) do CD30. Outros investigam a combinação de tratamento com o papel imunomodulador da radioterapia e o uso da inibição do ponto de checagem imune, chamada de radioimunoterapia. Devem-se ressaltar os possíveis efeitos colaterais na imunoterapia, como a associação entre a ativação imune terapêutica anti-PD1 e o desenvolvimento da síndrome nefrótica. **Conclusão**: De acordo com a literatura, muitos estudos têm sido feitos com novos agentes imunobiológicos. A imunoterapia mudou o cenário para os pacientes com linfoma de Hodgkin e proporcionou uma melhor resposta parcial ou completa ao tratamento. Porém, mais investigações são necessárias para avaliar a segurança e eficácia da terapia.

220 USO DE BRENTUXIMABE PARA CONSOLIDAÇÃO PÓS-TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGO EM PACIENTE COM LINFOMA DE HODGKIN RECAÍDO DE ALTO RISCO: RELATO DE CASO

Sales GM[a], Silva JBCB[b]

[a] *Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Clínica Medeiros, Campinas, SP, Brasil*

Introdução: Linfoma de Hodgkin (LH) compreende um grupo de neoplasias linfoides que se caracteriza pela presença de células de Reed-Sternberg. Apesar de ser curável na maioria dos casos, existe uma parcela de pacientes com recidiva e falha de resposta. A introdução do tratamento com multiquimioterápicos e a diminuição do campo irradiado na radioterapia melhoraram o prognóstico dos pacientes com LH, com cerca de 70% a 80% com controle do tumor em longo prazo e de 80% a 90% com sobrevida livre da doença após cinco anos. No entanto, mais de 90% dos pacientes que recidivam após transplante de células-tronco hematopoiéticas têm uma média de um a três anos de sobrevida. Recentemente o estudo AETHERA demonstrou melhoria dos resultados de alguns pacientes com LH recaído/recidivado quando usam brentuximabe como consolidação após transplante. Brentuximabe é um anticorpo monoclonal direcionado para a proteína CD30 que se encontra fortemente expressa nas células Reed-Sternberg. **Objetivo**: Demonstrar evolução clínica com uso de brentuximabe em paciente com recidiva precoce de LH.

Material e métodos: Estudo feito por meio de dados do prontuário e revisão da literatura. **Relato de caso**: Paciente feminino, 32 anos, com linfonodomegalia cervical bilateral e axilar bilateral, foi encaminhada para avaliação com hematologista. O exame anatomopatológico e imuno-histoquímico linfonodal foi sugestivo de LH variante esclerose nodular, estádio clínico IIA. Foi prescrita radioterapia e quimioterapia com protocolo ABVD, com boa resposta. Porém, após dois meses, retornou com linfonodo palpável de 1,5 cm na axila esquerda. Tal linfonodo foi biopsiado e evidenciou recidiva de LH. Paciente foi então encaminhada para quimioterapia com protocolo DHAP, seguida por transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo. Optou-se por fazer consolidação com 16 ciclos de brentuximabe, que iniciaram 51 dias após o transplante. A paciente já fez metade dos ciclos de consolidação programados, sem intercorrências, e está assintomática, PET-CT até evidenciou remissão. **Discussão**: Os fatores de risco que definem população de risco no estudo AETHERA são: doença extranodal e recidiva ou progressão de doença com 12 meses após tratamento de primeira linha. Foi nesse último critério que a paciente deste relato se encaixou para a indicação do uso do brentuximabe como consolidação pós-transplante. Um estudo europeu demonstrou que mais de 80% das recidivas dos casos de LH ocorreram no primeiro ano após transplante. No estudo AETHERA, o tratamento com brentuximabe ocorreu com 16 ciclos no total com intervalo de três semanas entre cada aplicação e com início de cerca de 30 a 45 dias após o transplante. Esse mesmo modelo foi o aplicado com a paciente em questão. Como resultado do estudo europeu citado, foi possível observar uma média de sobrevida global livre da doença de 42,9 meses. Foi observada uma boa tolerabilidade com o tratamento, uma vez que os mais frequentes efeitos tóxicos foram de neuropatia periférica e neutropenia, nenhum desses foi descrito na paciente até o momento. **Conclusão**: Os achados demonstram que o tratamento de consolidação com brentuximabe após transplante aparenta melhorar o prognóstico do LH. Neste caso relatado, especificamente, aguardamos para avaliar a tolerabilidade e o término do tratamento para manter o seguimento posterior e quantificar o período livre de doença.

221 TREATMENT OF HODGKIN LYMPHOMA IN THE AMAZON REGION: AN EXPERIENCE FROM A TERTIARY CARE INSTITUTION

Lobato LE[a], Oliveira JMM[a], Reis CRMD[b], Souza ABF[a], Nunes MBC[a], Reis MLP[b], Lima JM[b], Carneiro TX[b]

[a] *Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brazil*
[b] *Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brazil*

Aims: The primary objective is to describe clinical characteristics and outcomes of patients diagnosed with Hodgkin lymphoma (HL) at Hospital Ophir Loyola (HOL), Pará, Brazil. **Materials and methods:** Between April 2005 and July 2017, 85 patients (aged 16 years) with complete clinical records were selected. Treatment outcomes were measured in terms of response rates, overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) calculated with the Kaplan-Meier methodology. **Results:** The median age at presentation was 26 years, ranging from 16 to 68 years. There was a total of 52 males (ratio 1.5:1); 57.6% of the patients were from non-urban regions; 78.8% of patients had B symptoms (n = 67). The majority had advanced-stage disease at diagnosis (53%). Nodular sclerosis (71.8%) was the most common histology (n = 61). The most common chemotherapy regimen used was ABVD (100%). At the end of the planned first line treatment 54/85 (63.5%) attained complete response and 2/85 (2.4%), partial response; 51.8% received radiotherapy (n = 44). The median follow-up was 36 months (6 – 153 months). The estimated 5-year OS was 90%. Median PFS was 92 months (95% CI = 36 – 147 months). Patients with advanced-stage disease had a median PFS of 44 months. Only three (3.6%) patients underwent autologous stem cell transplantations and three (3.6%) received allogeneic stem cell transplantation. **Discussion:** This is, to our knowledge, the largest cohort of Hodgkin lymphoma patients in the Amazon region. Compared to national data, patients in this study were younger and had less advanced disease. Even so, PFS was shorter than previous reports. The low availability of autologous stem cell transplantation was also remarkable. In a time of new and expensive drugs for Hodgkin lymphoma, issues such as health care disparity must be more often addressed. **Conclusion:** In this cohort of HL, median age was 26 years. Advanced stages, male sex, and presence of B symptoms were more frequent. Median OS was not reached, and PFS was 92 months.

222 THE IMPACT OF GENDER IN THE OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA AT A REFERENCE CENTER IN THE AMAZON REGION

Oliveira JMM[a], Lobato LE[a], Reis CRMD[b], Souza ABF[a], Nunes MBC[a], Reis MLP[b], Lima JM[b], Carneiro TX[b]

[a] *Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brazil*
[b] *Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brazil*

Aims: The primary objective is to describe the relationship between gender and clinical outcomes in patients with Hodgkin lymphoma (HL) treated at Hospital Ophir Loyola (HOL), Pará, Brazil. **Materials and methods:** We studied a retrospective cohort of 85 patients with HL, over 15 years of age, who received treatment for HL from April 2005 to July 2017 at HOL. The impact of gender in the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) was studied using the Kaplan-Meier method. **Results:** In the study population, 61.2% were male (n = 52). The median follow-up was 36 months (6 – 153 months). After 5 years, 100% of the women were alive versus 83% of the male patients (p = 0.007). In patients with advanced stage disease (III or IV), 5-year OS was of 100% for women versus 79% for men (p = 0.026). There was no difference in progression-free survival between genders. **Discussion:** In this study, the authors found that despite the similar PFS among both genders, female patients had fewer death outcomes. While the negative impact of male gender on Hodgkin lymphoma is well established, the reason for that difference remains unclear. Our study reinforces the important impact of non-relapse mortality on this setting, explained by factors such as cardiovascular-associated mortality in this population. **Conclusion:** In this cohort male patients with Hodgkin lymphoma had similar PFS as female patients, but inferior overall survival, even if adjusted by advanced-stage disease.

223 THE IMPACT OF AGE IN PROGRESSION-FREE SURVIVAL OF PATIENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA AT A REFERENCE CENTER IN THE AMAZON REGION

Oliveira JMM[a], Lobato LE[a], Reis CRMD[b], Souza ABF[a], Nunes MBC[a], Reis MLP[b], Lima JM[b], Carneiro TX[b]

[a] *Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brazil*
[b] *Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brazil*

Aims: To describe the relationship between age and progression-free survival of patients with Hodgkin lymphoma treated at Hospital Ophir Loyola (HOL). **Material and method:** The sample consisted of a cohort of 85 patients over the age of 15 years who received treatment for HL from April 2005 to July 2017 at HOL. The impact of age in outcomes was assessed using the Kaplan-Meier method. The median follow-up was 36 months (6–153 m). **Results:** Most patients were male (61.2%) and 54% had advanced-stage disease. The median age of disease presentation was 26 years (15–68). The cohort was divided into two age groups. Older patients were above 30 years old and younger patients were below 31 years old. The groups were balanced for disease staging and use of radiotherapy. All patients were treated with ABVD. For younger patients progression-free survival at 50 months was 50%, while older patients had 50-month median PFS of 84% (p = 0.025). There was no difference in overall survival. **Discussion:** Age is an important factor for Hodgkin lymphoma. It impacts on prognosis in at least two ways: on the one hand, it is intrinsically associated with HL biology; on the other hand, older age is often associated with comorbidity and reduced tolerability to chemotherapeutic regimens used in younger patients. However, geographic disparities in Hodgkin lymphoma are well known. This cohort of low-income patients treated at a public hospital from the Amazon region showed worst outcomes for first-line treatment in younger patients. The reason why younger patients, despite similar staging, had poor outcomes with ABVD should be further explored. **Conclusion:** The study observed inferior progression-free survival in patients aged 30 years or less, when compared to older patients.

224 TRATAMENTO COM SUCESSO DE GVHD GRAU IV COM RUXOLUTINIB APÓS TCTH ALOGÊNICO APARENTADO EM PACIENTE PORTADORA DE LINFOMA DE HODGKIN REFRATÁRIO RESGATADA COM NIVOLUMABE

Guimarães MX[a], Oliveira VDRES[a], Fernandes RS[a], Sousa LA[a], Cunha AC[a], Saiki THM[a], Seguti ACFS[a], Sanches MDS[a], Kaneko HJA[a], Ferreira FSB[a,b]

[a] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Hospital Sírio-Libanês, Unidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil*

Objetivo: Relatar o desenvolvimento de GVHD grau IV cutâneo mucoso com vasculite em sistema nervoso central após transplante alogênico de medula óssea aparentado. Paciente portadora de linfoma de Hodgkin refratário e resgatada com nivolumabe no pré-transplante. **Material e métodos**: Pesquisa de prontuário, anamnese da paciente e revisão bibliográfica no Pubmed. **Resultados**: Paciente VFAD, feminino, 36 anos, diagnosticada com linfoma de Hodgkin estádio IVA em novembro de 2013. Foi submetida a tratamento com ABVD, GIV, autotransplante de medula óssea e mega ICE, nessa sequência, sem apresentar resposta até ser resgatada em fevereiro de 2017 com nivolumabe. Após oito ciclos de tratamento, apresentou resposta completa e foi encaminhada para transplante alogênico aparentado em outubro de 2017. No D+120, em desmame da ciclosporina, desenvolveu cefaleia de forte intensidade, confusão mental e rebaixamento do estado de consciência. Ressonância magnética de crânio mostrou a presença de vasculite no sistema nervoso central. Teve reversão dos sintomas com pulsoterapia com metilprednisolona 1 g ao dia por cinco dias, mas apresentou mucosite, lesões eritematosas e papulares difusas pelo corpo, amaurose secundária a ceratite, elevação de bilirrubinas e insuficiência renal. Biópsia de pele foi compatível com GVHD. Para tratamento fez uso de ruxolutinib na dose 10 mg de 12/12 horas com prednisona 1 mg/kg. Evoluiu com regressão completa do quadro clínico em duas semanas. Atualmente mantém o uso de ruxolutinib e sem corticoterapia, mantém-se em excelente estado geral. **Discussão**: A paciente apresentava um linfoma de Hodgkin refratário a múltiplos esquemas quimioterápicos. Nivolumabe é indicado em monoterapia para pacientes recaídos, com resultados consistentes, mesmo após transplante autólogo de medula óssea. Entretanto, os inibidores de *checkpoint* têm sido associados a fenômenos autoimunes, como o GVHD após o TCTH alogênico, muitas vezes de maior gravidade e refratários aos tratamentos tradicionais. Manifestações no sistema nervoso central, como as da paciente, são raras e foram descritas apenas para a forma crônica de GVHD. A persistência, após o uso de corticosteroides, e a gravidade do GvHD indicaram a necessidade de um tratamento que induzisse resposta, foi proposto o ruxolutinib. As evidências do uso de ruxolutinib no tratamento de GVHD agudo e crônico são apenas pré-clínicas, mas a sua eficácia tem sido relatada após falha com uso de corticosteroides e fotoferese extracorpórea. **Conclusão**: No caso foi possível observar a eficácia do nivolumabe no tratamento e a sua capacidade de induzir GVHD grave. A apresentação do GVHD teve início atípico e o uso de ruxolitinib permitiu o controle das manifestações.

225 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RESPOSTA AO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE HODGKIN

Martinez JV, Júnior MAMS

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar as características clínicas, demográficas e histológicas e a resposta ao tratamento, inclusive o tratamento das recidivas com transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas de pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH), tratados no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS). **Material e métodos**: Foram avaliados 25 pacientes em acompanhamento ambulatorial com faixa de 20 a 70 anos, portadores de LH, diagnosticados nos últimos 10 anos. Essa seleção ocorreu mediante a listagem dos pacientes envolvidos com tratamento com ABVD. Obtidos os prontuários dos pacientes, os dados foram compilados para análise. Foram avaliados, idade, sexo, tipo histológico, estadiamento, tratamento com radioterapia, data do diagnóstico, resposta ao tratamento, recidiva, remissões e transplantes de medula óssea com o uso de testes estatísticos descritivos. **Resultados**: O tipo histológico mais frequente no CHS foi esclerose nodular (71%), celularidade mista (17%), predominância linfocitária (8%) e depleção linfocitária (4%). Houve predomínio do sexo masculino (54%), a idade média foi de 39,2 anos, variou de 20 a 70. Com estadiamento III (31%) ou IV (30%) tratados com seis ciclos ABVD, com radioterapia (66%) e sem transplante (76%), a maioria está em remissão, ou seja, 16 (64%), e os demais apresentaram uma recidiva, sete (27%) e dois (9%) foram a óbito. Foram submetidos a transplante autólogo até o momento quatro (18%) pacientes e três estão com previsão de transplante. **Conclusão**: Os resultados observados são comparáveis com os citados na literatura. A faixa etária é bimodal, maioria homens, e o subtipo esclerose nodular é o mais frequente. A maioria dos pacientes se apresentou ao diagnóstico em estádios avançados III e IV e praticamente 2/3 apresentam remissões apenas com quimioterapia e radioterapia. Das nove recidivas, quatro foram transplantados e se encontram em remissão, três estão em fase de resgate ou em pré-transplante e dois foram a óbito por ser refratários à terapêutica. Temos 23 (92%) pacientes vivos e com a soma dos pacientes já transplantados temos 20 (80%) em remissão.

226 NÍVEIS DE HEMOGLOBINA, ALBUMINA E DHL SÃO FATORES PREDITORES DE ÓBITO EM PACIENTES COM LINFOMA DE HODGKIN INFANTOJUVENIL

Azevedo EF[a], Tenório TBS[a,b], Almeida RDS[c], Pedrosa F[d], Lucena-Silva N[a,c]

[a] *Oncologia Pediátrica, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife, PE, Brasil*
[c] *Departamento de Imunologia, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil*
[d] *Real Oncopediatria, Real Hospital Português de Beneficência, Recife, PE, Brasil*

Introdução: O linfoma é o segundo tipo de câncer mais comum na população infantojuvenil no Brasil, o linfoma de Hodgkin (LH) corresponde a 8,4% dos tumores pediátricos. Apesar de apresentar taxas de cura em torno de 90% desde 1990, novas terapias têm sido desenvolvidas para o LH, a fim de reduzir a toxicidade do tratamento, usam medidas que se baseiam na identificação de fatores prognósticos capazes de indicar tratamentos mais adequados ao risco dos pacientes. **Objetivo**: Determinar a associação entre variáveis laboratoriais e ocorrência de óbito em pacientes com LH infantojuvenil diagnosticados e tratados entre 1994 a 2018. **Material e métodos**: Estudo do tipo retrospectivo com busca em prontuário, considerou pacientes com LH (idade máxima: 18 anos) admitidos e tratados de 1994 a 2018 no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil, mediante aprovação de comitê de ética local. Variáveis laboratoriais, como hemoglobina, albumina, desidrogenase láctica (DHL), velocidade de hemossedimentação (VHS) e linfócitos, foram avaliadas em relação à variável de desfecho óbito. Foi feita análise descritiva dos fatores demográficos e clínicos, foi aplicado o teste apropriado (teste *t* de Student ou U de Mann-Whitney) para as variáveis contínuas. As características laboratoriais foram avaliadas quanto ao potencial de predição de óbito por análise de curva ROC, foram consideradas sensibilidade e especificidade. O programa estatístico SPSS v.20 foi usado, considerou-se $p \leq 0,05$ estatisticamente significante. **Resultados**: Foram coletados dados de 158 pacientes pediátricos atendidos de 1994 a 2018 com diagnóstico de LH, com média de 10,6 anos (2-18). Houve predomínio do gênero masculino (72,2%) e do subtipo esclerose nodular (42,4%) seguido do celularidade mista (32,9%). A análise de curva ROC revelou que menores níveis de hemoglobina (< 11,75 g/dL; sensibilidade = 0,952; especificidade = 0,631; p = 0,003) e de albumina (< 4,0 g/dL; sensibilidade = 0,824; especificidade = 0,560; p = 0,028) estão associados a óbito. A curva ROC para níveis de DHL indicou que maiores valores dessa enzima (> 270 U/L; sensibilidade = 0,857; especificidade = 0,510; p = 0,014) são preditores de óbito. As variáveis VSH e linfócitos não apresentaram associação com óbito (dados não significantes estatisticamente). **Discussão**: No LH, a anemia ocorre provavelmente devido à ação da interleucina-6 (IL-6), que atua como citocina pró-inflamatória no microambiente tumoral, induz a expressão da hepcidina, cujo nível elevado provoca restrição de ferro. Dessa forma, sugere-se que a anemia é uma consequência do estresse causado pela inflamação crônica e sua ocorrência pode cons-

tituir pior prognóstico por demonstrar o nível de disfunção na eritropoiese causada pelo LH. A associação de maiores níveis de DHL com óbito tem explicação semelhante aos achados sobre anemia, além de os níveis aumentados estarem relacionados à ocorrência da síndrome de lise tumoral, que pode levar a sepse, causa de morte mais frequente no câncer infantil. As variáveis hemoglobina e albumina também foram consideradas preditoras no estudo CHIPS em 2017, embora com outros valores de referência, foram validadas em países desenvolvidos. **Conclusão**: Neste estudo, os níveis diminuídos de hemoglobina e de albumina e aumentados de DHL são preditores de óbito em pacientes com LH infantojuvenil.

227 ENCEFALOPATIA SECUNDÁRIA AO USO DE IFOSFAMIDA PARA TRATAMENTO DE LINFOMA DE HODGKIN REFRATÁRIO – UM RELATO DE CASO

Alves PMP[a], Santana IHO[b], Santos LLD[a], Salvá MA[a], Moura MCN[a], Barros SS[a], Netto JPAS[a], Marinho TT[a], Silva LSV[a], Pereira LA[a]

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

Introdução: A ifosfamida é um agente quimioterápico usado no tratamento de neoplasias hematológicas e tumores sólidos. Seu efeito adverso não hematológico mais conhecido é a cistite hemorrágica. No entanto, toxicidade neurológica pode ocorrer em até 30% dos pacientes e costuma ser subdiagnosticada. **Objetivo**: Relatar caso de neurotoxicidade secundária a ifosfamida (IFO) em paciente com diagnóstico de linfoma de Hodgkin refratário. **Material e métodos**: Estudo observacional descritivo, de um indivíduo. Os dados foram obtidos de prontuário. **Resultados**: Paciente, sexo feminino, 48 anos, com linfoma de Hodgkin EC IIIXB, refratário a duas linhas de quimioterapia prévias (ABVD e DHAP), foi internada na enfermaria oncológica do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes para quimioterapia com esquema ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposide). No primeiro dia de internamento estava orientada e responsiva, com queixa de dor em região inguinal, onde apresentava massa de aproximadamente 9 cm. Iniciada a infusão da quimioterapia no mesmo dia com profilaxia para cistite hemorrágica (Mesna). Após 48 horas do internamento, evoluiu com confusão mental, agitação, sonolência e retenção urinária. Feito rastreio infeccioso negativo. Com 72h do início da infusão, apresentou rebaixamento de nível de consciência (Escala de Coma de Glasgow de 9). TC de crânio: sem sinais de infiltração ou sangramento. Líquor: contagem global de células – hemácias: 3,30/mm³; leucócitos: 3,30/mm³; contagem diferencial prejudicada pela baixa celularidade; glicose: 66; proteínas totais: 42,7; citologia oncótica: ausência de malignidade. Eletroencefalograma indisponível na ocasião. Paciente ainda apresentou quadro de cistite hemorrágica, resolvida após hidratação. Foram feitas medidas de suporte, como oxigenioterapia, sondagem enteral e vesical. No sexto dia de internação hospitalar retornou à consciência sem queixas, sinais localizatórios ou sequelas. Evoluiu ainda com neutropenia febril resolvida com uso de de antibioticoterapia de amplo espectro. Recebeu alta após 28 dias do internamento. **Discussão**: Embora o processo que explique a encefalopatia associada a IFO não seja bem elucidado, especula-se que o protagonismo seja do cloroacetaldeído, um subproduto da ativação hepática, em decorrência de sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. O estudo feito por LO et al. (2016) com 337 pacientes, dos quais 38 (11%) evoluíram com encefalopatia pela IFO, mostrou que os principais fatores de risco associados são: nível basal de creatinina alta e performance status de 2-4 pelo ECOG, enquanto que níveis altos de albumina reduzem o risco. A incidência de encefalopatia por IFO varia de 10%-15% e os casos são observados na prática clínica com sintomas que incluem agitação, sonolência, alucinações, coma e convulsões. Os sintomas normalmente surgem 48 horas após início e a recuperação acontece 48-72 horas após retirada da intervenção com IFO. O manejo de cada paciente é individualizado e embora o azul de metileno possa ser usado nos casos de neurotoxidade grave, a maioria dos casos resolve-se espontaneamente e sua eficácia ainda é controversa. **Conclusão**: A neurotoxicidade por ifosfamida é um efeito colateral grave e, apesar de estudos mostrarem incidência alta, é pouco identificada na pratica clínica. Deve-se estar atento aos sinais precoces de neurotoxidade, a fim de descontinuar sua administração.

228 TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATÓRIO ALK NEGATIVO SINCRÔNICO AO LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO: PRIMEIRA DESCRIÇÃO BRASILEIRA

Saad L[a], Piazera FZ[a], Sanmartino D[b], Frana MVS[c]

[a] *Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Respirar Clínica de Cirurgia Torácica, Brasília, DF, Brasil*
[c] *Centro de Tratamento de Câncer de Brasília (Cettro), Brasília, DF, Brasil*

Introdução: O tumor miofibroblástico inflamatório (TMI) é uma lesão rara que se assemelha clínica e radiologicamente às doenças malignas. O TMI pode anteceder, apresentar-se concomitantemente ou após uma doença neoplásica, é mais comum na idade pediátrica. A histopatologia clássica do TMI é caracterizada por miofibroblastos organizados de forma fusiforme. Clinicamente, há hipergamaglobulinemia, aumento da velocidade de hemossedimentação e trombocitose associada a lesão bem circunscrita e infiltrativa de planos profundos. **Material e métodos**: Descrever um raro caso de TMI alk negativo em concomitância com LH clássico. **Resultados**: Paciente de 37 anos, do sexo masculino, queixou-se de dor torácica ventilatório-dependente no gradil costal direito associada ao aparecimento de tumoração de aumento progressivo de tamanho e com evolução havia três meses. Ao exame físico, notou-se tumoração na porção anterior do hemitórax de aspecto infiltrativo associada a edema facial e turgência jugular, compatíveis com síndrome da veia cava superior. Aos exames laboratoriais, verificou-se hipergamaglobulinemia com aumento das frações de imunoglobulinas – IgM, IgA e IgG – e elevação de velocidade de hemossedimentação. A ressonância magnética contrastada de tórax evidenciou uma lesão expansiva de aspecto infiltrativo na região retroesternal, estendia-se às partes moles e à musculatura intercostal localizada entre a 1ª e a 4ª cartilagens costais direitas; por fim, não havia plano de clivagem entre a lesão e o músculo peitoral maior. Fez-se abordagem cirúrgica e biópsia da lesão, cujo laudo foi de TMI composto por miofibroblastos de forma fusiforme sem linfócitos atípicos. Diante da impossibilidade de ressecção completa cirúrgica, foi iniciado tratamento com corticoide e feita pesquisa do gene ALK, como possibilidade terapêutica, com inibidores específicos no caso de refratariedade a corticoterapia. Após um mês de uso da terapia escolhida, o paciente apresentou regressão da lesão expansiva peitoral, porém pioria da síndrome de veia cava superior. Fez-se PET/CT-scan: lesão expansiva retroesternal, mal definida e com aumento heterogêneo do metabolismo, que se estende do 1º ao 4º arcos costais direitos (SUV = 3,8) e linfonodomegalias mediastinais com aumento do metabolismo na região paratraqueal superior e inferior (SUV = 19,9). Diante da progressão das linfonodomegalias mediastinais e da lesão expansiva, o paciente foi submetido à mediastinoscopia com biópsia excisional de múltliplos linfonodos mediastinais. O laudo histopatológico evidenciou: linfoma de Hodgkin clássico subtipo esclerose nodular, estadiamento Ann Arbor 2BX coexistindo com um TMI. A histopatologia reforçou o diagnóstico, pois a apresentação morfológica do tecido inflamatório e dos linfócitos atípicos não era semelhante a qualquer subtipo de LH, por haver um grande número de fibroblastos, e não apresentava disposição nodular. Diante dos achados histológicos, iniciou a terapia protocolo ABVD quatro ciclos em associação com a radioterapia. Após tratamento, paciente fez PET-scan de controle, cujo laudo evidenciou resolução completa neoplásica. **Conclusão**: Dentro da nossa pesquisa, este caso é o primeiro relato de uma tumoração que consistia em linfoma de Hodgkin e TMI, e não como uma complicação ou recidiva de neoplasias.

Palavras-chave: Tumor miofibroblástico inflamatório; Linfoma de Hodgkin.

229 ANÁLISE DA SOROPREVALÊNCIA VIRAL DETECTADA EM PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE JOÃO PESSOA (PB)

Vieira GHNR[a], Caminha BL[a], Farias DN[a], Nunes RP[a], Neto JFB[a], Almeida PHCO[b], Pimenta MBF[c], Teixeira DCQ[c], Pimenta FCF[a]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Cabedelo, PB, Brasil*
[c] *Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil*

Objetivo: Analisar a prevalência de sorologias positivas para HIV, HTLV-1, HBV (HBSAG), HCV E EBV nos pacientes com linfoma não Hodgkin, relacionar as sorologias positivas para os vírus em questão e

identificar a importância desse dado para a conduta do paciente. **Material e métodos**: Pesquisa de caráter descritivo, transversal, retrospectivo, do tipo observacional de prevalência. Foi feita no serviço de referência regional do Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, Paraíba. A amostra foi composta por pacientes voluntários com diagnóstico positivo para LNH, em tratamento hematológico ambulatorial no Hospital Napoleão Laureano, de agosto de 2012 a julho de 2017, sem ter sido feita qualquer seleção. As informações analisadas foram comparadas com artigos da literatura científica e assim o material desta pesquisa foi formado. **Resultados**: Dos 76 pacientes estudados, 46 (60,5%) eram do sexo masculino e 30 (40,5%) do feminino. Os grupos etários mais acometidos pelo LNH foram de 61 a 80 anos, com 28 pacientes (36,84%), e o segundo grupo corresponde à faixa de 41 a 60 anos, com 23 pacientes (30,26%). Em relação à classificação do LNH, o subtipo mais frequente foi o linfoma de células B, com 45 pacientes (59,21%), em segundo lugar o mais frequente foi o linfoma não Hodgkin de células do manto, com oito pacientes (10,52%). Em relação às sorologias, dos 76 pacientes analisados, foram solicitadas 50 sorologias de HIV, 50 de HbsAg, 51 de HCV, 11 de HTLV-1 e três de EBV, porém em apenas três pacientes (3,94%) houve sorologia positiva. O Epstein-Baar vírus foi positivo em dois pacientes jovens, 23 e 33 anos, com linfoma não Hodking de células B e de pequenas células, respectivamente, e o terceiro paciente com sorologia positiva deveu-se ao HIV, também paciente jovem, 22 anos, e com LNH de células B. **Discussão**: Os LNH correspondem a 4% de todas as neoplasias humanas e a sua incidência tem aumentado em todo o mundo. Algumas das possíveis causas do aumento da incidência são: maior número de diagnósticos precoces, aumento da população de imunodeprimidos e envelhecimento da população. A incidência dos LNH é maior no sexo masculino do que no feminino, a idade mediana para apresentação é em torno de 50 anos. No presente estudo, a porcentagem de pacientes masculinos (60,5%) portadores de LNH foi realmente superior à feminina (39,5%) e o maior número de casos encontra-se na faixa dos 41 a 60 anos (30,26%), corrobora a epidemiologia descrita na literatura. A maioria dos casos de LNH não tem etiologia definida, porém sugere-se que fatores hereditários, ambientais, ocupacionais e dietéticos possam estar envolvidos na sua gênese. Além desses fatores, alguns agentes infecciosos têm sido implicados na gênese do LNH, inclusive o vírus do Epstein-Barr, vírus linfotrópico de células T humano tipo 17, HIV, herpes vírus e vírus da hepatite B e C. **Conclusão**: Não foi possível correlacionar o LNH com as sorologias positivas, visto que o número de casos nos quais houve positividade para os vírus estudados em questão foi muito pequeno, o que tornou a correlação insignificante.

230 NEUROPATIA SENSITIVO-MOTORA GRAU 3 ASSOCIADA AO USO DO BRENTUXIMAB VEDOTIN: RELATO DE CASO

Koury JCA, Silva EP

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A neuropatia periférica (NP) induzida por quimioterapia (QT) é comum, limitada à dose, e impacta negativamente a qualidade de vida. O brentuximab vedotin (BV) é um Ac monoclonal anti-CD30 conjugado a um potente agente antimicrotubular *monomethyl auristatin* E (MMAE). A NP um efeito adverso (EA) significativo associado ao uso dessa medicação, pode ocorrer em 1:100 a 1:10 indivíduos, é consistente com a classe dos inibidores de microtúbulos. Nos estudos pivotais, a NP era geralmente grau 1 e 2, era mais comum a sensitiva do que a motora. Entretanto, 8% dos pacientes podem apresentar neuropatia sensitiva grau 3, enquanto apenas 1% desenvolvem a neuropatia motora. Cerca de 80% tiveram resolução ou melhoria após parar ou reduzir a dose da medicação. **Objetivo**: Descrever o quadro clínico de paciente com LH recaído que desenvolveu neuropatia sensitivo-motora grau 3 após uso de BV, verificar a relação temporal e agentes que potencializaram ou dificultaram a detecção precoce da NP. **Material e métodos**: Revisão do prontuário do paciente, com coleta de história clínica e exames após autorização. **Relato de caso**: JCSS, sexo masculino, 40 anos, com diagnóstico de LH em outubro de 2009, fez QT com protocolo ABVD em 2010, obteve resposta completa (RC). Recaiu em 2014, foi feita QT de resgate (ICE), seguida de TMO autólogo. Apresentou recidiva precoce após o TMO. Progrediu após QT de terceira linha, foi iniciada quimioimunoterapia com BV e DHAP. O paciente evoluiu com RC avaliada pelo PET-CT. Não houve queixas associadas à NP sensitiva ou motora. Iniciada manuntenção com BV 1,8 mg.kg a cada três semanas. Após segundo ciclo, cursou com parestesia em pés, sem relato de défict motor ou quadro álgico. Dois dias após infusão do quarto ciclo, começou com quadro de dor súbita (grau 7) nas articulações, além de mialgia em membros superiores e inferiores (MMSS e II). Em paralelo, apresentou quadro de tosse, febre e perda de peso; o quadro álgico foi associado ao evento infeccioso. A terapia com BV foi postergada por um mês e a dose reduzida para 1 mg/kg por mais dois ciclos, sem melhoria do quadro. Fez eletroneuromiografia (ENMG), que evidenciou polineuropatia periférica sensitiva e motora nos MMSS e II, de natureza axonal, mais evidente nos MMII (grave intensidade). A distribuição foi simétrica e distal, houve processo de reinervação parcial e pouco efetivo, além de sinais de denervação ativa (atividade lesional) na fase atual. O BV foi suspenso após o sexto ciclo da manutenção devido à gravidade da NP. O PET após descontinuação da terapia mostrou RC. **Discussão**: O uso de QT prévia pode ter predisposto ao quadro de NP. O uso do BV associada à cisplatina pode ter potencializado o efeito neurotóxico da droga. No caso relatado, observa-se um início mais precoce (20 sem em vez de 27 sem, conforme a literatura) da NP, que até progrediu após redução da dose. Um fato interessante foi a apresentação da neuropatia motora associada à sensitiva, o que é incomum. O quadro sugestivo de infecção poderia ser outros EAs da droga, como febre, tosse, dor muscular e articular. É precoce para avaliar recuperação da NP, visto que o tempo médio pra recuperação é de 30 semanas. **Conclusão**: A NP é um EA inconveniente e pode ser até incapacitante. Todavia, pode ser manejada por meio de ajuste da dose ou interrupção do BV, é reversível na maioria dos casos.

231 LINFOMA DE HODGKIN E NÃO HODGKIN: TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Carvalho NDT, Fogliatto LM, Campos T, Silva JC, Torres HFI, Costa TV, Rocha GLG, Gomes CF, Gomes CF, Silla LMR, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Os linfomas de Hodgkin (LH) e não Hodgkin (LNH) têm demonstrado bons resultados com o tratamento quimioterápico, associado ou não a radioterapia. Infelizmente, o prognóstico dos pacientes refratários ao tratamento ou aqueles recidivados é inferior. Atualmente, regimes com altas doses de quimioterapia seguidos de transplante autólogo de medula óssea (TACTH) são considerados o padrão-ouro para esses pacientes. **Material e métodos**: Estudo longitudinal de coorte retrospectivo, desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram revisados todos os prontuários de pacientes portadores LH e LNH, submetidos ao TACTH nos últimos 18 anos. Os dados foram descritos como mediana ± desvio-padrão ou média. Comparações entre grupos foi feita com o teste t de Student para variáveis contínuas e qui-quadrado para variáveis categóricas. Análises de sobrevida foram feitas com o método de Kaplan-Meier. **Objetivo**: Analisar as características clínico-laboratoriais e a evolução dos pacientes portadores de LH e LNH submetidos ao TACTH de abril de 2000 a janeiro de 2018. Os dados foram coletados dos prontuários médicos. O projeto foi incluído na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA. **Resultados**: Foram analisados 155 prontuários. A mediana foi de 34 anos (11 a 61) e do sexo masculino (56%). O LH foi o subtipo mais comumente transplantado (74/155), seguido pelo linfoma difuso de grandes células B (LNHDGCB) (43/155). O tempo desde o diagnóstico até a recidiva foi de 16 meses e da recidiva até o TACTH de 12,5 meses no LH. Já no subtipo LNHDGCB, o tempo desde o diagnóstico até a recidiva foi de 15 meses e da recidiva até o TACTH de 10,5 meses. O protocolo de quimioterapia de segunda linha mais usado foi ICE (41%), com ou sem uso de rituximabe – 119 pacientes dos 155 fizeram duas linhas; 40/155 três linhas e 4/155 quatro ou mais linhas de tratamento previamente ao transplante. Praticamente todos os pacientes foram ao transplante em remissão (RC 73% ou RP 23%), com BEAM (78%) como condicionamento. A taxa de progressão pós-transplante foi variável em cada subtipo de linfoma. A mediana de sobrevida global dos doentes com LH foi de 10,5 anos; e a mediana de sobrevida global LNHDGCB foi de 11,2 anos. A maioria dos pacientes com linfoma do manto foi transplantada em primeira remissão. As taxas de recidiva pós-TMO foram de 45% e 41% para os pacientes

com LH e LNHDGCB, respectivamente. **Discussão e conclusão**: Verificou-se um longo tempo entre o diagnóstico da recidiva e o transplante autólogo, assim como um maior número de ciclos de QT durante esse período. Uma das razões para esses achados é a espera prolongada até o TACTH atribuída ao número restrito de leitos disponíveis para o transplante e por vezes dificuldade de acesso ao centro transplantador. Felizmente, mesmo assim, os resultados encontrados neste estudo foram semelhantes aos dados da literatura em relação à SG e às taxas de recidiva.

232 RELATO DE CASO: LINFOMA COMPOSTO

Nunes AL, Fenili AC, Capra MEZ, Moreno FL, Vidor S, Ribas JF, Villela LP, Schuh H, Fassina K, Schulz R

Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC, Brasil

Introdução: O linfoma de Hodgkin e o linfoma não Hodgkin são sabidamente patologias distintas, porém elas podem coexistir no paciente, no mesmo sítio linfático, o que é chamado de linfoma composto, uma entidade rara, que corresponde entre 1% a 4% de todos os linfomas. Do ponto de vista histopatológico, a associação mais comum de linfoma composto é entre um linfoma de Hodgkin com predomínio linfocitário e um LNH difuso de grandes células B. Alguns autores adotam a ideia de que a célula de Reed-Sternberg pode ser um linfócito B alterado, é possível a sua evolução para um LNHDGCB. **Objetivo**: Devido à baixa prevalência dessa patologia, relatar o caso de uma paciente atendida no Serviço de Hematologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição com linfoma composto. **Relato de caso**: IMPL 56 anos, casada, cardiopata isquêmica, hipertensa, foi diagnosticada em 2016 por biópsia em linfonodo cervical com linfoma de Hodgkin esclerose nodular, fez seis ciclos de ABVD com término em agosto de 2016. Após o tratamento voltou a apresentar picos febris associados a perda ponderal e em março de 2017 fez PET CT, que mostrou várias áreas de hipercaptação acima e abaixo do diafragma consistentes com reativação de doença linfoproliferativa. Fez então nova biópsia de linfonodo cervical que diagnosticou linfoma composto com áreas residuais de linfoma de Hodgkin forma nodular, com predomínio linfocitário e áreas de linfoma difuso de grandes células B subtipo ABC. A paciente com diagnóstico de linfoma composto (LH e LNHDGCB ABC) estadiamento III B recebeu quatro ciclos de R-GDP , com término em novembro de 2017, com PET interino negativo. Ela foi elegível para TMO e recebeu dois ciclos de R-ICE (rituximabe, ifosfamida, carboplatina e etoposídeo) seguidos de TMO autólogo. **Conclusão**: Pela rara apresentação do linfoma composto, torna-se importante o relato do caso que mostra o tratamento oferecido e o desfecho dos pacientes com esse tipo de neoplasia. No caso relatado a paciente encontra-se em remissão pós-transplante.

233 RELATO DE CASO DE CETOACIDOSE DIABÉTICA EM PACIENTE PREVIAMENTE NÃO DIABÉTICO EM VIGÊNCIA DE TERAPIA COM BRENTUXIMAB VEDOTIM PARA LINFOMA DE HODGKIN REDICIVANTE

Ln C, Jt S, Diniz L

Hospital Regional de Juazeiro, Juazeiro, BA, Brasil

Objetivo: Correlacionar o desenvolvimento de cetoacidose diabética como efeito adverso em paciente em uso de brentuximab vedotin, considerando sua baixa frequência. **Material e métodos**: Descrição de caso ocorrido no Hospital Regional de Juazeiro (BA) em 2018. Paciente foi internado em 05/06/2018, sem receber alta até o momento da redação deste texto, em 01/07/2018. **Relato de caso**: Paciente RRS, 30 anos, sexo masculino, com linfoma de Hodgkin diagnosticado havia seis anos tratado inicialmente com Protocolo ABVD, dose padrão, apresentou resposta parcial após quatro ciclos. Tratado então com terapia de resgate com protocolo ICE, apresentou remissão tomográfica e foi encaminhado para o transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas – auto-TCTH. Avaliação por PE-CT pré-auto-TCTH evidenciou captação hepática e retroperitoneal. Indicado então resgate com brentuximab vedotin, iniciado em 11/04/2018. Em maio de 2018 evoluiu com astenia e perda de peso significativa. Em avaliação clínica apresentava-se taquicárdico e taquidispneico, foram iniciados expansão volêmica e cefepime por suspeita de sepse. Durante internamento, evoluiu com insuficiência renal aguda, bem como sonolência, hiperglicemia persistente, acidose metabólica e cetonúria, foi diagnosticado com cetoacidose diabética. Foi iniciado protocolo para a complicação com cuidados intensivos, apresentou melhoria. **Discussão**: O brentuximab vedotin é um anticorpo monoclonal conjugado anti-CD30 aprovado para o tratamento do linfoma de Hodgkin refratário. Em um dos estudos, em sua fase 2, os efeitos colaterais comuns relacionados ao brentuximab vedotin foram tipicamente de grau 1 ou 2 e incluíram fadiga, hiperglicemia, rash e neuropatia sensitiva, a hiperglicemia esteve presente em 67% dos pacientes. Em estudo posterior, em seu ensaio principal, neuropatia periférica e neutropenia foram relatadas como os efeitos colaterais mais comuns (40% e 10%, respectivamente) e os eventos adversos graves como hiperglicemia (grau 3 e 4) e hipocalcemia (grau 4) ocorreram em 4% e 2% dos pacientes, respectivamente. **Conclusão**: Durante o internamento foi avaliado o genograma do paciente. Além de não ter previamente diabetes *mellitus* (DM), nem seus pais ou avós tinham essa patologia. Durante os internamentos anteriores para os outros esquemas quimioterápicos, não apresentou níveis glicêmicos compatíveis com o diagnóstico de DM. Após um mês do início do brentuximab vedotin, foi internado com quadro de cetoacidose grave, com hiperglicemia grau 4. Dessa forma, foi possível correlacionar nexo causal entre uso do brentuximab vedotin e desenvolvimento da cetoacidose diabética.

234 PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO DE PACIENTES COM LINFOMAS DE HODGKIN ADMITIDOS EM SERVIÇO MÉDICO DO INTERIOR PAULISTA

Puls ML[a], Puls AAL[b]

[a] *Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil*
[b] *Clínica Gastro-Hematológica Ararense, Araras, SP, Brasil*

Introdução: O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia linfoproliferativa caracterizada histopatologicamente pela presença de células gigantes neoplásicas de morfologia variável derivadas de células B do centro germinativo ou pós-centro germinativo, denominadas Reed-Sternberg. Apresentam elevado interesse médico, uma vez que, enquanto sua mortalidade foi reduzida em mais de 60% desde o início da década de 1970, principalmente devido aos avanços diagnósticos e terapêuticos, a incidência permaneceu relativamente estável nas últimas cinco décadas. **Objetivo:** Conduzir um estudo transversal baseado em dados clínicos e anatomopatológicos dos pacientes com LH admitidos em serviço médico de hematologia do interior do estado de São Paulo. **Material e métodos**: Estudo descritivo, transversal e observacional feito a partir de dados obtidos por meio da análise de prontuários eletrônicos de portadores de LNH admitidos e atendidos de janeiro de 2012 a dezembro de 2017 por prossionais médicos hematologistas de serviço médico especializado em hematologia do interior paulista. As amostras anatomopatológicas foram avaliadas morfologicamente com coloração por hematoxicilina e eosina e perfil imuno-histoquímico de acordo com a classicação da OMS para neoplasmas linfoides. Incluídos pacientes vivos, maiores de 18 anos, portadores de LH, com confirmação patológica. Excluídos pacientes que evoluíram a óbito antes da coleta de dados, menores de 18 anos e sem confirmação patológica. Dados comparados com informações disponíveis na literatura científica especializada, obtida nas bases de dados Medline (acessada via PubMed), Scielo, Scopus, Lilacs e Cochrane Library. **Resultados**: Dos 141 pacientes admitidos na instituição, 85 preencheram critérios de inclusão para participar deste estudo. O ano de mais admissões foi 2017 (22 pacientes) e o de menor foi 2013 (oito). Do total, 60 eram masculinos e 25 femininos. Idade média de 22 anos (19 e 81); 79 pacientes (92,94%) apresentaram adenomegalia. Sintomas B estiveram presentes em 51 pacientes (60% dos casos). O estadiamento de Ann-Arbor se apresentou como 2/85 (2,35%), 19/85 (22,35%), 36/85 (42,35%), 28/85 (32,94%) como estágios I, II, III e IV, respectivamente. A maioria dos pacientes era portador do subtipo esclerose nodular (47 casos; 55,29%), seguido de celularidade mista (25; 29,41%), depleção linfocitária (10; 11,76%) e, por fim, predominância linfocitária (três; 3,52%); 70% dos pacientes submeteram-se a tratamento quimioterápico (protocolo ABVD), 24% necessitaram do regime híbrido COPP + ABV. Dos pacientes tratados com quimioterapia, 8% seguiram com radioterapia. Três pacientes com estádio IA fizeram radioterapia exclusiva. **Discussão**: Nossos dados respeitaram a distribuição do LH, apresentaram picos de incidência

entre 20-30 anos e 50-60 anos, com predomínio do primeiro pico em nosso estudo. O subtipo histológico mais comum encontrado foi esclerose nodular, em concordância com os dados científicos. A ocorrência de sintomas B foi maior do que a registrada na média global, usualmente ocorre em 35% dos casos. Poucos casos diagnosticados no estádio mais precoce (I) são comuns em diversos estudos epidemiológicos. **Conclusão**: O subtipo de LH mais comum em nosso estudo foi esclerose nodular. A maioria dos estadiamentos ter sido III e IV evidencia a necessidade de notificação, prevenção, diagnóstico e controle de novos casos de LH.

235 LINFOMA DE HODGKIN EM PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS NÃO HIV: EXPERIÊNCIA DE UM ÚNICO CENTRO BRASILEIRO

Azevedo RS, Xavier JTL, Ferraro DMN, Santos AIDD, Atanázio MJ, Santos FM, Velasques RD, Rocha V, Buccheri V

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Nas doenças linfoproliferativas pós-transplante (PTLD) o linfoma de Hodgkin (LH) é infrequente, bem como sua associação com doenças autoimunes (DAI), com poucos estudos publicados na literatura. **Objetivo**: Caracterizar os aspectos clínicos, a associação com vírus Epstein-Barr (EBV) e a evolução de pacientes imunossuprimidos não HIV com LH diagnosticados e tratados no serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular do HC-FMUSP/ICESP, de 01/2004 a 12/2016. **Resultados**: Dos 11 pacientes avaliados, seis eram receptores de órgão sólido (LH-PTLD): rim (três), fígado (dois) e coração (um), quatro do sexo masculino e cinco apresentavam DAI (LH-DAI): síndrome antissintetase (SAS), síndrome de Sjogren, síndrome sobreposição esclerose sistêmica/lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite e retocolite ulcerativa (RCU), quatro do sexo feminino. Sete pacientes estavam em uso de tacrolimus e/ou micofenolato mofetil, um cloroquina/prednisona, um ciclosporina/MTX/ prednisona e um adalimumab/azatioprina. A mediana foi 29,5 anos nos LH-PTLD e 50 nos LH-DAI. A mediana de tempo entre o diagnóstico da doença de base/LH foi de 30 meses nos LH-PTLD e 60 nos LH-DAI. Dez pacientes apresentavam LH clássico e um LH predominância linfocitária nodular (LHPLN). EBV foi positivo em sete (87,5%) das oito amostras analisadas, inclusive no caso de LHPLN (hibridização *in situ* cromogênica). Estádio clínico (EC) avançado III/IV, com acometimento extranodal (estômago, intestino, fígado, pulmão, MO) foi encontrado em 55% dos casos. Dos cinco casos EC I/II, um apresentava extensão para base de língua/parótida. Sintomas B estavam presentes em sete (64%) casos. Cinco pacientes com LH-PTLD foram tratados com ABVD [2-6 ciclos ± radioterapia (RT), de acordo com EC]; resposta completa (RC) foi obtida em todos. Paciente pós-transplante cardíaco e contraindicação ao ABVD recebeu dose reduzida GIV (gencitabina/ifosfamida/vinorelbina) por disfunção renal. Quatro pacientes com LH-DAI receberam ABVD ± RT; apenas um obteve RC (RCU/LH). O paciente com SAS/LH recebeu um ciclo AVD (fibrose pulmonar/mielotoxicidade grau 3), seguido de C-MOPP (x4) e rituximabe (x4) com resposta parcial e evolução para linfoma difuso de grandes células B, variante rico em células T e histiócitos, 27 meses após o diagnóstico de LH. Óbito ocorreu em cinco pacientes: dois LH-PTLD (um pós-transplante cardíaco por sepse após 1º ciclo QT e outro pós-transplante renal em RC, por IM dois anos após o diagnóstico de LH) e em três LH-DAI (um durante e dois ao término do tratamento devido a sepse). **Discussão**: Apesar do pequeno número de casos neste estudo, e semelhantemente a dados da literatura, EBV foi positivo em 87,5% dos pacientes com LH e imunossupressão não HIV, proporção muito superior à encontrada no LH em imunocompetentes (40% em média). Diferenças entre LH-DAI e LH-PTLD foram idade mais avançada, maior latência de tempo entre diagnóstico de DAI e LH e aparente pior prognóstico nos LH-DAI. A maioria dos pacientes com LH-PTLD apresentou evolução bastante favorável com pior prognóstico em casos de transplante cardíaco e disfunção renal. Diferente da literatura foi a associação entre SAS/LHPLN e progressão recente para linfoma de grandes células B, que necessitará avaliação adicional. **Conclusão**: A opção de tratamento LH-PTLD é a mesma do LH em imunocompetentes, com taxas de resposta semelhantes, porém maior atenção deve ser considerada no manejo de LH-DAI, pelo risco de complicações infecciosas.

236 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO ESTÁDIO PRECOCE: 20 ANOS DE EXPERIÊNCIA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA PÚBLICO

Mendes RFP, Santos FM, Moreira F, Velasques RD, Atanázio MJ, Belesso M, Rocha V, Buccheri V

Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia derivada de células B, relativamente rara, que se destaca pelo progresso no seu tratamento ao longo dos anos e altas taxas de cura. **Objetivo**: Delinear características clínicas, laboratoriais, taxas de resposta e sobrevivência de pacientes com LH clássico (LHC) em estádio clínico (EC) precoce. **Material e métodos**: Este estudo retrospectivo observacional incluiu pacientes com LHC em EC precoce (classificação de Ann Arbor/ Cotswolds e Lugano) diagnosticados e tratados no serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular do HC-FMUSP/ICESP, entre 01/1998 e 12/2017. Foram excluídos EC III/IV, HIV+ e LH predominância linfocitária nodular. A estratificação de risco prognóstico e a resposta ao tratamento foram definidos de acordo com os critérios do NCCN e Cheson (2007)/Lugano (2014), respectivamente. **Resultados**: Foram avaliados 328 pacientes com mediana de 27 anos (5% 60 anos); 191 (57,7%) do sexo feminino. Subtipo histológico mais frequente foi esclerose nodular (78%). Quarenta e sete (14,5%)/324 pacientes eram de risco favorável (sem fatores de risco) e 277 (85,5%) de risco desfavorável (um ou mais fatores de risco). Todos foram tratados de maneira uniforme, QT de 1ª linha com ABVD foi feito em 96%, associado ou não a RT. No grupo de risco favorável, a mediana de ciclos de QT foi quatro e 22 (47%) pacientes fizeram RT. Resposta completa (RC) após terapia de 1ª linha ocorreu em 96% dos pacientes. Um paciente foi refratário e trêsw apresentaram recidiva. A sobrevida livre de progressão (SLP) em cinco anos no grupo favorável foi de 91% (IC 95% 78-97%), com sobrevida global (SG) de 95,5%. No grupo de risco desfavorável, 213 (77%) pacientes apresentavam lesão bulk ao diagnóstico, 138 (50%) com bulk de mediastino. A mediana de ciclos de QT foi seis e 179 (63%) fizeram RT associada. RC após terapia de 1ª linha ocorreu em 86% dos pacientes, 37 (14%) foram refratários e 24 (10%) recidivaram após RC. No grupo desfavorável a SLP em cinco anos foi de 72,2% (IC 95% 66-77%), com SG de 88,5%. Considerando a ausência ou presença de bulk mediastinal, a SLP em cinco anos foi de 76% e 68,4% (p = 0,06), respectivamente. A maioria dos 65 pacientes recidivados/refratários recebeu terapia de resgate com GIV (gencitabina/ifosfamida/vinorelbina) e 50 fizeram TCTH autólogo, com 44 (88%) pacientes em RC; 17 apresentaram doença refratária (seis) ou recidivaram (11) após TCTH. Óbito ocorreu em 40 pacientes (três favoráveis/37 desfavoráveis), 50% por progressão da doença e 1/3 por sepse; dois pacientes tiveram segunda neoplasia (LMA/Ca laringe). **Discussão**: Este estudo retrospectivo avaliou uma população com LHC em EC precoce, tratada de forma homogênea em instituição de referência no Brasil, por um longo período de seguimento. A SLP no grupo desfavorável (exclusive os 50% com bulk de mediastino e considerados como doença avançada) inferior ao encontrado na literatura, inclusive os resultados publicados pelo Registro Brasileiro de LH. Porém, além do elevado número de pacientes com risco desfavorável, vale ressaltar a alta incidência de óbitos por infecção, particularmente nos 60 anos, e a inclusão de pacientes quando TCTH autólogo não era conduta-padrão na doença recidivada/refratária. **Conclusão**: Esses resultados em LHC EC precoce obtidos após longo tempo de seguimento e somados aos resultados do Registro Brasileiro de LH delineiam o perfil demográfico, clínico e de tratamento desse grupo de LHC no Brasil.

LINFOMAS NÃO HODGKIN

237 AVALIAÇÃO DO TEMPO DO PRIMEIRO TRATAMENTO NOS PACIENTES COM LINFOMAS AGRESSIVOS

Bellesso M, Aranha MAF, Centrone R, Dias DF, Campos CM, Trunkel AT, Almeida JM, Santucci R

Instituto Hemomed, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A agilidade para a instalação do tratamento é um alvo para atingirmos bons resultados. Desde 2012 entrou em vigor a Lei nº 12.732 do Ministério da Saúde que estabelece que o primeiro tratamento oncológico no Sistema Único de Saúde deve iniciar no prazo de 60 dias. Em relação às doenças linfoproliferativas, a regra de urgência ao tratamento baseado na data do diagnóstico nem sempre deve ser aplicada, devido aos linfomas indolentes. Compreendido isso, e entendendo que a nossa instituição recebe casos externos e não tem o controle sobre a liberação de laudos anatomopatológicos, elaboramos essa pesquisa em pacientes com linfomas agressivos. **Objetivo**: 1 - Avaliar o tempo entre o diagnóstico até o início do tratamento (TDT); 2 - Avaliar o tempo entre a admissão na instituição com o diagnóstico estabelecido até o início do tratamento ambulatorial (TAT). **Material e métodos**: Estudo unicêntrico prospectivo observacional feito entre 01/05/2017 a 30/04/2018. Os dados foram obtidos por meio do rastreamento dos casos preenchidos pelo formulário eletrônico acionado no fim de cada consulta atrelado ao CID. Critérios de inclusão: pacientes virgens de tratamento com diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), ou linfoma de células do manto (LCM), ou linfoma não Hodgkin de celulas T periférico (LNHT), ou linfoma de células T anaplásico (LNHTA), ou linfoma T angioimunoblástico (LNHAI), leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), ou linfoma relacionado à Aids; pacientes com intenção de tratamento curativo. Critérios de exclusão: linfomas indolentes; pacientes com linfoma agressivo que receberam quimioterapia em regime de internação na indução, exceto quimioterapia citorredutora; pacientes que foram convidados a participar da pesquisa clínica ou pacientes tratados em outros centros. **Resultados**: No período foram avaliados 66 casos novos de linfoma não Hodgkin, foram excluídos 13 casos com diagnóstico de linfoma indolente e 25 com linfoma agressivo tratados em regime hospitalar e dois pacientes encaminhados à pesquisa clínica. Avaliamos 26 casos com mediana de 57,5 anos (23-88) anos, sendo nove (34,6%) casos do sexo feminino. Em quatro (15,4%) houve mudança do diagnóstico após revisão. Os casos foram distribuídos em: 16 (61,5%) LDGCB; cinco (19,2%) LCM; dois (7,7%) LNH-T; dois (7,7%) ATLL e um (3,9%) LNHAI. Em relação aos linfomas agressivos, a mediana do TDT foi 35,5 (6-101) dias e a mediana entre o TAT foi 14,5 (6-85) dias. Vinte e dois (84,6%) apresentaram TDT < 60 dias e 25 (96,1%) TAT < 60 dias, apenas um caso ultrapassou esse intervalo devido aos problemas da sua prestadora de saúde. **Discussão**: Segundo dados do INCA em 2012, 78% dos pacientes em estágio inicial da doença tinham seu tratamento iniciado em menos de 60 dias em nossa instituição, na qual recebemos casos externos, notamos que as operadoras de saúde precisam agilizar o processo de encaminhamento para diminuirmos o TDT, entretanto o TAT < 60 dias foi 96,1%. **Conclusão**: O TDT precisa ser melhorado, entretanto o TAT é aceitável. As operadoras precisam melhorar a velocidade do reconhecimento do diagnóstico e o encaminhamento para serviço de hematologia especializado.

238 ACESSIBILIDADE AO DIAGNÓSTICO DO LINFOMA DOUBLE HIT NO BRASIL

Bellesso M, Pereira J, Rocha V

Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Os linfomas *double-hit* (DH) ou *triple-Hit* (TH) compreendem uma nova entidade de doenças chamadas linfoma de células B de alto grau. O diagnóstico é feito por FISH por meio do rearranjo dos gene MYC (8q24) em combinação com o gene BCL-2 (18q21) e/ou gene BCL-6 (3q27). Estudos não randomizados sugerem benefício com regimes mais intensivos como: DA-R-EPOCH, ou R-CODOX-M/ IVAC, ou R-Hyper-CVAD. **Objetivo**: Avaliar o acesso ao diagnóstico dos linfomas de células B de alto grau chamados DH ou TH. **Material e métodos**: Convidamos médicos brasileiros hematologistas a preencherem formulário enviado por e-mail, Facebook, Instagram, por meio do apoio da ABHH e Whatsapp. Usamos a plataforma de formulários Google. Os dados foram coletados entre 6/05/2018 e 25/06/2018. **Resultados**: Oitenta e um hematologistas responderam o questionário. Os médicos participantes relataram trabalhar nos seguintes estados: RS, SC, PR SP, MG, RJ, ES, MS, BA, AL, PB, RN, CE, PI, AP, PA, RO e Distrito Federal. Em relação às regiões, a distribuição das participações foi 52 (64,3%) Sudeste, 12 (14,8%) Nordeste, sete (8,6%) Centro-Oeste, sete (8,6%) Sul e três (3,7%) Norte. Trinta e um (38,3%) dos médicos relatam que atendem mais de 10 casos novos/ano de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). Cinquenta e um (63%) trabalham no setor público e privado. Trinta e cinco (43,2%) responderam que nunca receberam o diagnóstico de DH. Entre os 46 médicos que já fizeram o diagnóstico, 36 (78,2%) relataram que conseguiram exclusivamente no serviço privado. Trinta e nove (48,1%) relataram que não têm uma estratégia para solicitar FISH para os rearranjos gênicos e entre os 42 (51,9%) hematologistas que têm algum algoritmo de pesquisa, 21 (50%) relatam que usam como critérios a expressão MYC, BCL-2 ou BCL-6, oito (19%) de acordo com a apresentação clínica e laboratorial agressiva, quatro (9,5%) se KI 67 > 95%, quatro (9,5%) expressão imuno-histoquímica com perfil centro germinativo, quatro (9,5%) outras situações e um (2,5%) respondeu que solicita para todos os casos. Cinquenta (61,7%) participantes responderam que na prática clínica adaptam o tratamento de primeira linha para DA-R-EPOCH ou outro regime mais intenso do que R-CHOP nos casos de suspeita de DH mesmo sem a confirmação diagnóstica feita pelo rearranjo MYC e/ou BCL-2 e/ou BCL-6, enquanto os restantes 31 (38,3%) preferem manter R-CHOP se não têm o diagnóstico confirmado. **Discussão**: Entendemos que o acesso ao diagnóstico é restrito no país e é feito principalmente no serviço privado. Por meio das resposta obtidas, 38,3% atendem mais de 10 casos novos por ano. Sabemos que cerca de 10% dos casos de LDGCB provavelmente são DH, supomos que aproximadamente um terço dos médicos participantes atende um caso novo de DH por ano. Percebemos que na opinião dos participantes quando há suspeita de DH mesmo sem a confirmação diagnóstica, a maioria (61,7%) prefere quimioterapia de alta intensidade com necessidade de internação devido à infusão contínua por 24 horas (DA-R-EPOCH). Estima-se que o custo mínimo da internação para 30 dias (seis ciclos DA-R-EPOCH) é de aproximadamente R$ 60.000,00 *versus* o custo do diagnóstico de R$ 2.500,00 (três exames por FISH). Portanto, o acesso ao diagnóstico selecionaria de forma adequada a terapia desses pacientes, melhoraria a perspectiva e ao mesmo tempo economizaríamos recursos financeiros.

239 INVESTIGAÇÃO DOS MECANISMOS CELULARES ENVOLVIDOS NA APOPTOSE INDUZIDA POR UMA PLASTOQUINONA NATURAL EM CÉLULAS DE NEOPLASIAS LINFOIDES

Santos-Pirath IM, Walter LO, Maioral MF, Philippus AC, Falkenberg MB, Santos-Silva MC

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

Introdução: A quimioterapia usada nas neoplasias linfoides acarreta efeitos adversos e está associada a recidivas e altas taxas de morbidade e mortalidade, o que torna necessário o estudo de novos fármacos. **Objetivo**: Avaliar o efeito citotóxico da plastoquinona natural (AP1) isolada da alga *Desmarestia menziesii* em células de neoplasias de linhagem linfoide. **Material e métodos**: A atividade citotóxica de AP1 e sua resposta em relação à concentração e ao tempo de incubação sobre células de neoplasias linfoides imaturas (Jurkat e Molt-4) e maduras (Daudi, Namalwa e MM.1S) foi determinada pelo método do MTT. Sua capacidade hemolítica foi avaliada em eritrócitos humanos pelo teste de hemólise e investigou-se a citotoxicidade do composto em células mononucleadas (CM) do sangue periférico de indivíduos saudáveis. A morte celular por apoptose foi avaliada em células Daudi e Jurkat por microscopia de fluorescência, ensaio de fragmentação do DNA e citometria de fluxo (CF) pelo método da anexina-V. Por CF, fez-se a avaliação do efeito de AP1 no ciclo celular, na expressão de Ki-67, no potencial mitocondrial e na expressão dos fatores reguladores de apoptose: caspase-3, Bcl-2, Bax, FasR, survivina e o fator indutor de apoptose (AIF). Por *western blotting* (WB) foi avaliado o efeito de AP1 na expressão das proteínas NF B, p53 e CHOP. Por fim, determinou-se a citoxicidade *ex vivo* do AP1 em CM de pacientes portadores de neoplasias linfoides. **Resultados**: O composto AP1 apresentou atividade citotóxica para as células de neoplasias linfoides de forma dependente do tempo e da concentração (IC50 entre 0,7 e 24,5 M), além de não apresentar capacidade hemolítica e citotoxicidade significativa sobre células não neoplásicas. Não induziu bloqueio no ciclo celular, mas diminuiu a expressão de Ki-67. A morte por apoptose foi confirmada pelas metodologias usadas. O mecanismo de ação de AP1 envolve a apoptose intrínseca, com inversão de Bcl-2 e Bax, o que leva à redução do m e aumento de AIF e a apoptose extrínseca, com aumento da expressão de FasR. AP1 também diminuiu a expressão de survivina e aumentou a caspase-3 ativada, além de di-

minuir a atividade do NF B em células Jurkat e aumentar a expressão de CHOP em células Daudi. AP1 foi citotóxico em CM de pacientes portadores dessas neoplasias, apresentou baixos valores de IC50 (4,9 a 34,2 M). **Discussão**: O AP1 reduziu a viabilidade das células de neoplasias linfoides sem apresentar citotoxicidade significativa para células não neoplásicas, um dos requisitos para o desenvolvimento de novos fármacos quimioterápicos. Apesar de não induzir bloqueio no ciclo celular, a diminuição de Ki-67 sugere que o composto tem efeito citostático. Foi demonstrado que o mecanismo de ação envolvido na morte celular induzida por AP1 é pelo estímulo de apoptose intrínseca e extrínseca. A diminuição de survivina sugere a potencialização do efeito citotóxico e a redução na expressão de NF B pode estar envolvida na sobrevivência das células neoplásicas. Os resultados encontrados para a expressão de CHOP indicam uma ativação da apoptose extrínseca de forma independente do ligante. Por fim, AP1 foi citotóxico para CM de pacientes com neoplasias linfoides. **Conclusão**: O composto natural AP1 causa morte celular por apoptose intrínseca e extrínseca, o que sugere que possa ser opção promissora para o tratamento de neoplasias linfoides.

240 BREAST IMPLANT-ASSOCIATED ANAPLASTIC LARGE-CELL LYMPHOMA: A DIAGNOSTIC CHALLENGE

Azambuja AP[a], Groth AK[b], Jung JE[b], Gevert F[a], Nabhan SK[a]

[a] *Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR, Brazil*
[b] *Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brazil*

Introduction: The 2016 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[1] recognizes Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma (BI-ALCL) as a provisional entity with morphological and immunophenotypic features indistinguishable from ALK-negative anaplastic large cell lymphoma (ALCL) but arising primarily in association with a breast implant. This is a very rare disease (1 case per 1–3 million women with implants), which may be localized to the seroma cavity or may involve the pericapsular fibrous tissue. Most patients present with a peri-implant effusion and less frequently with a mass. Diagnosis is based on aspiration of the effusion around the implant and CD30 positivity of the sample. Confirming the diagnosis, however, may be difficult, and the association of presence of the hallmark cells in morphology with flow cytometry and immunohistochemistry can help. Most patients have an excellent prognosis when complete removal of the capsule and prosthesis with negative margins is achieved surgically. **Aim:** To describe a BI-ALCL case in which cytology and flow cytometry analysis suggested the presence of CD30 positive large cells in effusion fluid. **Case:** Fifty-two-year-old woman with a history of breast cancer submitted to modified radical mastectomy on the left breast 7 years before and immediate reconstruction with tissue expander. She developed surgical infection and had the expander removed soon after. Six months after radiotherapy completion she underwent breast reconstruction with a latissimus dorsi flap and textured anatomical shaped implant. Six years after she presented with left breast swelling and local pain. Imaging revealed a peri-implant effusion. Approximately 100 mL of cloudy, yellow fluid was collected. Cytological examination revealed numerous large, anaplastic cells with pleomorphic nuclei, prominent nucleoli, and moderate basophilic cytoplasm with frequent vacuoles. Multiparametric flow cytometry (MFC) immunophenotype reveals large tumor cells (increased FSC/SSC scatter), with bright expression of CD30, CD45, CD25 and HLA-DR, aberrant expression of T-lineage cells (absence of CD3) and lack of B-cell antigens CD19 and CD20. The patient underwent bilateral breast implant removal and total capsulectomy. At that moment, pathological examination of the seroma confirmed the presence of clustered large lymphoma cells positive for CD30, and negative for CD20 and CD3 in immunohistochemistry. Histologic sections of the breast capsule, however, showed only fibrin admixed with reactive lymph histiocytic infiltrate. MFC was performed with an 8-color Becton Dickinson FACS Canto II cytometry using FACS Diva 8 software for data acquisition, and Infinicyt™ for flow cytometry analysis. The neoplastic cell population exhibited bright co-expression of CD30, CD25 and HLA-DR, which was confirmed by immunohistochemistry of the seroma fluid. While this bright expression pattern may not be absolutely specific to ALCL, it is easily identifiable, and therefore may increase sensitivity in the detection of BI-ALCL. **Conclusion:** BI-ALCL CD30 positive is a rare type of T-cell lymphoma and remains a diagnostic challenge, which underscores the importance of a precise immunophenotypic analysis together with morphologic evaluation and clinical-pathology correlation. Multiparameter flow cytometry can aid in the diagnostic evaluation of effusions or tissue samples in association with breast implant/prostheses.

241 LINFOMA LINFOCÍTICO DE PEQUENAS CÉLULAS ASSOCIADO A ACOMETIMENTO SECUNDÁRIO DO TRATO GASTRINTESTINAL: UM RELATO DE CASO

Brito TV, Moraes PVB, Aragão JO, Rocha FL, Giannini JR, Velke KR, Fernandes BS

Hospital Adventista Silvestre, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de uma paciente admitida no Hospital Adventista Silvestre com quadro de diarreia líquida diária havia três meses, associado a inapetência e perda ponderal de 8 kg nesse período, além de sudorese. **Relato de caso**: Paciente de 81 anos. Ao exame físico destacavam-se linfonodomegalias cervicais bilaterais posteriores e axilares. Exames laboratoriais sem alterações. Submetida a EDA e biópsia da segunda porção duodenal que evidenciou densos infiltrados inflamatórios linfoplasmocitários com pequena quantidade de neutrófilos e edema acentuado. Estudo imuno-histoquímico evidenciava presença de CD3 linfócitos T, CD20 linfócitos B e CD 138 e apresentava infiltrados linfoplasmocitários densos no córion das vilosidades duodenais. Foi submetida a linfadenectomia cervical esquerda para biópsia e estudo imuno-histoquímico, que concluiu o diagnóstico de linfoma não Hodgkin de imunofenótipo B de pequenos linfócitos tipo LLC com expressão aberrante de CD3 e CD20 positivo. **Discussão**: O linfoma linfocítico de pequenas células é caracterizado por um acúmulo progressivo de linfócitos funcionalmente incompetentes que tem origem monoclonal. É considerado um sinônimo da leucemia linfocítica crônica (uma doença em estágios diferentes), apresenta as mesmas células malignas com marcadores patológicos e imunofenotípicos idênticos. Mais comum em idosos e de caráter insidioso. Cerca de 80% dos pacientes apresentam estágio avançado da doença no momento do diagnóstico. A sintomatologia é variada, entretanto a maioria dos pacientes não apresenta sintomas até a feitura de hemograma e ocorrer a suspeita. Apenas 5%-10% dos pacientes apresentam sintomas B. O principal achado no exame físico é a linfadenopatia em região cervical, supraclavicular e axilares. O diagnóstico se baseia na biópsia ganglionar. Virtualmente, qualquer tecido linfoide pode estar aumentado, porém, ao contrário de outros linfomas, acometimento clínico relevante do trato gastrintestinal é raramente visto. Diversos estudos têm sugerido que o trato gastrintestinal é o sítio extramedular mais acometido, é muitas vezes subdiagnosticado, sua prevalência pode ser muito mais elevada. Em pacientes assintomáticos, opta-se por tratamento conservador. Já em pacientes com presença de sintomas B e/ou acometimento extramedular, sugere-se terapia direcionada para melhoria dos sintomas e da qualidade de vida, não existe atualmente um único tratamento de consenso padronizado. **Conclusão**: Nossa paciente tinha uma apresentação de linfoma linfocítico crônico bastante incomum, acometia secundariamente o trato gastrintestinal, raramente visto. Essas apresentações muitas vezes representam um desafio clínico, requerem decisões individualizadas para o tratamento. Médicos devem ser encorajados a investigar esses pacientes e registrar essas manifestações atípicas e possíveis abordagens terapêuticas para aprimorar o cuidado a esses pacientes em situações desafiadoras. Após conversas com a paciente e seus parentes, optamos por um tratamento conservador, mantivemos acompanhamento próximo durante esse período a fim de disponibilizar intervenção que leve a uma melhoria dos sintomas e, consequentemente, da qualidade de vida.

242 RADIOIMUNOTERAPIA EM LINFOMA NÃO HODGKIN DE CÉLULAS-B

Tadokoro RB, Juvenale M

Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O linfoma é uma malignidade relacionada ao sistema linfático resultante de uma mudança nos linfócitos, que formam massas nos linfonodos ou em outras partes do corpo, e é classificado em dois principais grupos: Hodgkin e não Hodgkin, que corresponde a 90% dos casos, nos quais em torno de 80% são de células-B, e sua

maioria (95%) expressa antígeno CD20, uma fosfoproteína presente na superfície de células-B normais e malignas. Certos tipos de linfomas podem ser controlados por meio de terapias convencionais e em alguns casos a radioimunoterapia é indicada, a qual se baseia no conceito do anticorpo monoclonal acoplado a um radionuclídeo que de modo específico irá liberar e depositar a radiação somente na célula alvo. **Objetivo**: Reunir dados e informações para ressaltar pontos relevantes sobre a terapia com anticorpos monoclonais em associação com radionuclídeos terapêuticos no linfoma não Hodgkin de células-B, sua aplicabilidade na clínica e por fim qual a vantagem em relação às outras terapias. **Material e métodos**: O trabalho foi desenvolvido por meio de um levantamento bibliográfico elaborado com base em livros e artigos disponíveis nas bases de dados Pubmed, Lilacs, Google Acadêmico. **Discussão**: A radioimunoterapia é aplicada principalmente quando se trata da doença recidivante ou refratária. É considerada eficaz com um perfil de toxicidade aceitável no linfoma não Hodgkin do tipo indolente (baixo-grau), folicular ou de transformação histológica. Os linfomas do tipo indolente são oligossintomáticos de progressão lenta com maior ocorrência em indivíduos idosos e ao diagnóstico a doença na maioria das vezes se apresenta disseminada. Nas diretrizes de tratamento, segundo protocolo disponível pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN-2018) para linfomas do tipo indolente localizado (estadio I e II), a radioterapia de feixe externo tem ação potencialmente curativa. Já no indolente avançado (estádio III e IV), a terapia de primeira linha consiste em variações de esquemas quimioterápicos associados a imunoterapia com rituximab (MabThera®) e a radioimunoterapia como terapia de segunda linha. Os agentes radioimunoterápicos que visam ao antígeno CD20 são: ^{131}I-Tositumomab (Bexxar®) e ^{90}Y-Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®). Segundo um estudo Pivotal, a radioimunoterapia apresenta uma taxa maior de resposta global, com maior índice de remissão completa em comparação com quimioterapia e imunoterapia. Quanto à toxicidade, apresenta-se aceitável, apesar de serem observados efeitos hematológicos mínimos sem lesão permanente da medula. **Conclusão**: Nos casos de linfoma não Hodgkin de células-B recidivante, refratário ou indolente com indicação, a radioimunoterapia é uma opção vantajosa, pois proporciona uma dose de radiação mais elevada ao alvo por sua especificidade e uma dose menor aos tecidos normais. Além disso, o marcador CD20 não é lançado na circulação em uma extensão significativa, logo não há perda significativa de imunidade. A consolidação dessa terapia após a quimioterapia prolonga a sobrevida livre de progressão com altas taxas de resposta associadas a remissões mais duradouras, no entanto não é considerada de primeira linha pelo alto custo e por não ter mostrado significância em relação à sobrevida global. Dessa forma, muitos médicos optam pelas terapias convencionais em um primeiro momento.

243 LINFOMA CUTÂNEO DE CÉLULAS T/MICOSE FUNGOIDE: UM RELATO DE CASO

Maman MJC, Carvalho AJ, Carvalho AJ, Peterle BR, Rocha L, Menezes RTM, Ricci VHP

Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC, Brasil

Introdução: Micose fungoide (MF) é um tipo raro de linfoma cutâneo de células T, com incidência de seis casos por milhão ao ano na Europa e nos Estados Unidos. Apresenta-se como lesões cutâneas pruriginosas, máculas ou pápulas eritemato-descamativas, com distribuição simétrica ou difusas, evolui de maneira insidiosa. Acomete principalmente o sexo masculino, a etnia negra, entre 50 e 60 anos. **Objetivo**: Relatar um caso atípico da doença em paciente feminina e jovem, com diagnóstico tardio. **Material e métodos**: Coleta de dados do prontuário da paciente. **Relato de caso**: Paciente feminina, 24 anos, branca, asmática prévia, com história de lesões cutâneas descamativas havia seis anos. Procurou o serviço de hematologia de Criciúma, Santa Catarina. trazia biópsia cutânea de região cervical posterior, dorso de região torácica direita e lombar esquerda que evidenciava hiperceratose com paraceratose, acantopapilomatose, exocitose de linfócitos atípicos, com comprometimento também de folículos pilosos, além de infiltrado linfocitário com alguns eosinófilos, formavam agregados em derme superficial. A biópsia comprovou processo linfoproliferativo T cutâneo com CD2+, CD3+, CD4+ e CD5+ com epidermotropismo e células CD30+, o que foi confirmado pela imuno-histoquímica. Houve tratamento prévio com fotoquimioterapia (psolareno e radiação UVA), porém com pioria progressiva do quadro. Ao exame físico, apresentava-se com xerose cutânea e lesões crostosas disseminadas. Através de exames, foi estadiada em IIIA (T4N0M0B0), com 90% da pele acometida, foi, então, iniciado tratamento com fotoférese extracorpórea e alfainterferon. **Discussão:** A MF tem prevalência de 0,5 caso por 100.000 pessoas/ano e representa cerca de 4% de todos os casos de linfoma não Hodgkin. Apresenta-se com lesões de diversos tamanhos, máculas, pápulas eritematosas ou tumorações, que variam de hipocrômicas a acrômicas, localizadas em regiões cervical, glútea e pélvica, tronco e membros inferiores. Por evoluir de forma indolente durante anos e haver muito prurido, faz-se diagnóstico diferencial com psoríase e eczema. A paciente diverge da epidemiologia acima citada e, à biopsia, houve acometimento de folículo piloso, corroborou a variante folicular da doença. Essa se comporta com placas eritematosas, lesões acneiformes, envolvem cabeça e pescoço e podem ser associadas à alopecia. Se houver prurido intenso, tem pior prognóstico que a MF clássica. Alguns autores referem que a variante da MF CD8+ tem maior prevalência em pacientes mulheres jovens, porém a biopsia da paciente evidencia processo linfoproliferativo T cutâneo com CD4+ e outros marcadores, inclusive células CD30+. O tratamento e prognóstico de linfoma cutâneo dependem do tipo e da fase em que se encontra a enfermidade. Assim, com estadiamento IIIA pelo TNMB, a paciente iniciou tratamento com fotoférese extracorpórea e alfainterferon, que são descritos como esquema de menor toxicidade aguda da pele e melhor resposta. **Conclusão**: A MF representa um desafio diagnóstico, principalmente nos estágios iniciais ou quando há apresentação atípica da doença. A biópsia da pele tende a ser um excelente método auxiliador para confirmação; porém, em estágios precoces, os marcadores confirmatórios podem estar ausentes ou a biópsia ser inconclusiva, o que dificulta o diagnóstico.

244 LEUCOENCEFALOPATIA MUTIFOCAL PROGRESSIVA COMO APRESENTAÇÃO DE LINFOMA NÃO HODGKIN – RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Pastori MDS, Mendona BG, Lamônica A, Tabosa GVDS, Bonfitto JFL, Hayakawa GGY, Duarte BKL, Oliveira GB, Pagnano KBB, Delamain MT

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

Introdução: A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) é uma doença oportunista e desmielinizante do sistema nervoso, relacionada ao vírus John Cunningham (JC), é uma doença rara, relatada principalmente em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). A prevalência da LEMP em pacientes não portadores de HIV é de difícil estimativa. **Objetivo**: Relatar o caso de uma paciente sem infecção pelo HIV, com quadro confusional subagudo, diagnosticada com LEMP associado a linfoma não Hodgkin (LNH). **Relato de caso**: Paciente do sexo feminino, 46 anos, com antecedente de menopausa precoce e asma, procura pronto atendimento com quadro de astenia havia um mês e confusão mental acompanhada por cefaleia e tontura havia seis dias, sem história de infecção ou trauma, com bioquímica sérica dentro da normalidade. Ao exame físico, apresentava-se desorientada em tempo e espaço, sem outras alterações neurológicas. Fez ressonância nuclear magnética de crânio (RNM), evidenciou áreas confluentes e contínuas de alteração em substância branca em ambos os hemisférios cerebrais e cerebelares. Tomografia de abdome mostrou esplenomegalia de 16 cm, sem linfonodomegalias. Análise de líquido cefalorraquidiano (LCR) dentro da normalidade, não visualizadas células neoplásicas; painel viral negativo. Apresentou hemograma com hemoglobina: 12 g/dL; hematócrito: 35,6%; leucócitos: 3.970 céls/mm^3 (2.222 neutrófilos e 1360 linfócitos), plaquetas: 102.000 céls/mm^3. Feita biópsia de lesão encefálica compatível com LEMP. Tendo em vista a esplenomegalia e a discreta bicitopenia, optou-se por fazer biópsia de medula óssea, que demostrou infiltração medular por LNH de baixo grau, imunofenótipo B. Paciente foi submetida a tratamento quimioterápico com oito ciclos de COP (ciclofosfamida-vincristina-prednisona), evoluiu com melhoria progressiva do quadro neurológico, manteve déficit cognitivo leve. Feita RNM de crânio de controle, que revelou áreas sequelares de gliose. **Discussão**: A LEMP é uma doença desmielinizante que resulta da destruição seletiva da mielina produzida pelos oligodendrócitos, por ação do vírus JC, em pacientes com comprometimento da imunidade celular. Apresenta-se como doença neurológica focal associada à evidên-

cia radiológica de doença em substância branca. A análise de rotina do LCR costuma ser inespecífica e o diagnóstico baseia-se no exame de imagem, seguido por confirmação do vírus JC por reação em cadeia da polimerase (PCR) ou anatomopatológico. O uso de anticorpos monoclonais, como rituximabe e natalizumab, no tratamento de doenças linfoproliferativas tem sido classicamente associado a um maior risco de desenvolvimento de LEMP. Entretanto, relatos de LEMP em pacientes onco-hematológicos ainda não submetidos a tratamento são escassos na literatura. A única terapia efetiva para a LEMP é a reconstituição imune e os resultados são mais promissores quando o comprometimento neurológico é mínimo. **Conclusão**: A leucoencefalopatia multifocal progressiva como manifestação primária de linfoma é pouco descrita. O presente relato destaca a importância de aventar a hipótese de doenças linfoproliferativas em pacientes com LEMP e a relevância do tratamento precoce.

245 LINFOMA DE CÉLULAS B DE ALTO GRAU, SOE: RELATO DE UM CASO

Paula GG[a], Zacchi FFS[b], Filho MCC[a], Vieira BHG[a], Hutterer R[a], Miranda MD[c], Saccab PR[a], Morais VB[c], Gonalves B[a], Straliotto DJ[c]

[a] *Hospital da Beneficência Portuguesa de Santos, Santos, SP, Brasil*
[b] *Grupo Fleury, Brasil*
[c] *Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, SP, Brasil*

Introdução: A análise imuno-histoquímica (IHQ) de biópsias em conjunto com os estudos de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) com o uso de técnicas de citogenética molecular com sondas de DNA marcadas com fluorescência nos tem ajudado significativamente no diagnóstico das neoplasias hematológicas, principalmente na detecção de anomalias cromossômicas e no reconhecimento das diversidades biológicas encontradas nas doenças linfoproliferativas. A avaliação através de FISH é imprescindível em algumas situações dentre as neoplasia linfoides, inclusive o grupo de linfomas de células B de alto grau (HGBL), categoria inserida na última revisão da Organização Mundial de Saúde de 2017, dividida em dois subgrupos: o primeiro, que compartilha a presença do rearranjo que envolve os genes MYC e BCL2 e/ou BCL6 e o segundo, em que estão ausentes os rearranjos, designado como linfoma de células B de alto grau, SOE. **Relato de caso:** Homem de 68 anos, imunocompetente, com dois meses de evolução, apresentava volumoso conglomerado adenopático cervical, em fossa supraclavicular (massa Bulky > 13 cm no seu maior eixo) e *cavum* axilar direito com conglomerado linfonodal de 4-5cm, com exteriorização para a pele da região cervical e fossa supraclavicular do mesmo lado. A tomografia de abdome evidenciou aumento volumétrico das glândulas suprarrenais. Na pelve observava-se ainda a presença de grande aneurisma fusiforme da aorta abdominal. Não houve relato de sintomas constitucionais na história clínica. O resultado do anatomopatológico e do estudo imuno-histoquímico das lesões de pele mostrou tratar-se de uma neoplasia de células linfoides B grandes e maduras, com morfologia blastoide, imunopositivas para CD20, exibiam perfil de células do centro germinativo (CD10 positivas) e alto índice de proliferação celular ao Ki67 (90%), sugeriam a possibilidade de um linfoma de células B alto grau. A reação para MYC demonstrou positividade em apenas cerca de 10% das células de interesse e a reação para BCL2 resultou negativa (não duplo expressor). O estudo do Fish foi recomendado e não demonstrou a presença das translocações que envolvessem os genes MYC, BCL2 e BCL6. Não havia envolvimento da medula óssea (MO), do sistema nervoso central (SNC) ou do sangue periférico (SP). O valor sérico da desidrogenase láctica foi > 700 U/L. O paciente iniciou o tratamento quimioterápico com protocolo R-CODOXM/ IVAC em estádio clínico EC: III E X A. Durante o primeiro ciclo de quimioterapia evoluiu com complicações infecciosas bacterianas e sépticas de foco pulmonar, viral com reativação do citomegalovírus (CMV), mucosite de graus variados II/IV e lise tumoral com evolução para insuficiência renal aguda dialítica com posterior resolução do quadro. O paciente teve alta hospitalar um mês e meio após o primeiro ciclo de quimioterapia com evidente redução das massas tumorais, mas veio a falecer subitamente em sua residência antes de reiniciar o 2º ciclo por provável ruptura do aneurisma de aorta abdominal. **Conclusão**: O estudo complementar através da técnica de Fish nos casos de linfoma de células B de alto grau é imprescindível para a detecção dos rearranjos que envolvam os genes MYC, BCL2 e/ou BCL6 e consequente adequação do planejamento terapêutico, aponta possíveis candidatos a novas estratégias terapêuticas.

246 POLINEUROPATIA PERIFÉRICA ASSOCIADA À DISFUNÇÃO MULTIORGÂNICA

Santos FOM, Weber CS

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A polineuropatia periférica é um sintoma inespecífico causado pela lesão dos nervos periférico como resultado de múltiplas doenças, dificulta em ocasiões o seu diagnóstico etiológico. **Relato de caso**: Paciente masculino, 48 anos, com antecedente de epilepsia em uso de carbamazepina, internou com quadro clínico iniciado havia quatro meses com sudorese noturna, perda de peso, parestesias e perda de força em membros inferiores, impossibilitavam bipedestação e marcha. Ao exame físico, PA 97/60, FC 108 bpm, FR 19 rpm, Tax 35,6, Sato2 96%, peso 83 kg, força grau 2/5 em membros inferiores e edema +++/+++ sem evidência de outras alterações. Os laboratoriais Hb 11,4 g/dL, VCM 85,3 fL, RDW 20,8%, leucócitos 11.870/mL, neu 8.900, linfócitos 1.420, plaquetas 34.000/uL, Cr 1,72 mg/dL, ureia 70 mg/dL, K+ 3,9 meq/L, Na+ 131 meq/L, bicarbonato 19 meq/L, TGO 62 U/L, TGP 25 U/L, BT 0,4 mg/dL, FA 187 U/L, GGT 295 U/L, albumina 1,7 g/dL, Vit B12 376 pg/mL, Ck 44 U/L, TSH 6,16 ui/mL, VSG 40 mm, PCR 73,2 mg/L, sorologias para HIV, HCV, HBV, sífilis e HTLV negativas, C3 78 mg/dL, C4 10 mg/dL, FAN negativo, FR negativo, Coombs direto negativo, carbamazepina nível sérico 4 ug/mL, EQU leucócitos 21,7/c e hemácias 169,4/c, índice proteinúria/creatinúria 0,52, eletroforese de proteínas normal. Foi feito RMN da coluna com sinais de denervação subaguda/crônica da musculatura paravertebral da transição toracolombar e lombossacra, assim como da musculatura da cintura pélvica e RNM de encéfalo sem achados relevantes. Eletroneuromiografia evidenciava polineuropatia sensitiva e motora, axonal grave, com distribuição simétrica e predomínio distal. TC de abdomen sem achados significativos e TC de tórax com derrame pleural à esquerda. Líquor ADA < 2,5 U/L, glicose 35 mg/dL, proteínas totais 171 mg/dL, leucócitos 19/uL, eritrócitos 26/uL, neutrófilos 4%, linfócitos 92%, macrófagos 4%, PCR para CVM, adenovírus, HBV, HZV, HSV negativas, cultura e pesquisa direta para bactérias, fungos e micobactérias negativos. Ecocardiograma sem achados relevantes. Exame de medula óssea com aspecto reacional e toracocentese com achados compatíveis com transudato. Paciente evoluiu rapidamente para disfunção orgânica múltipla e choque refratário de etiologia não esclarecida, precisou de apoio ventilatório e circulatório, com os seguintes laboratoriais: Hb 7,8 mg/dL, leucócitos 22.930/mL, plaquetas 29.000/uL, BT 6,2 mg/dL, BD 5,8 mg/dL, TGO 5421 U/L, TGP 886 U/L, INR 5,8, Cr 1,6 mg/dL, ureia 34 mg/dL, Ph 7,16, bicarbonato 11,3 mmol/L, EB -15,9 e lactato 25 mmol/L, com posterior evolução para óbito, foi feita necropsia, na qual se evidenciou infiltração neoplásica de estruturas vasculares e adjacentes em múltiplos órgãos com perfil imuno-histoquímico compatível com linfoma intravascular de células B. **Discussão**: O caso discutido anteriormente é de muito interesse, pois o paciente se apresentou com polineuropatia periférica e evoluiu rapidamente para disfunção multiorgânica de etiologia não esclarecida após extensa investigação, teve como evolução final o óbito. **Conclusão**: O linfoma intravascular de grandes células B (LIVGCB) é uma entidade rara e agressiva extranodal caracterizada pelo crescimento seletivo de células linfomatosas dentro da microvasculatura com alto índice proliferativo. O diagnóstico clínico do LIVGCB pode ser difícil, atrasar o início do tratamento. Em vários casos reportados o diagnóstico foi feito em necropsias.

247 PROJETO T-CELL BRASIL: UM ESTUDO PIONEIRO PARA REGISTRAR PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NÃO HODGKIN DE CÉLULAS-T NAS CINCO MACRORREGIÕES DO PAÍS

Chiattone CS[a], Delamain MT[b], Miranda ECM[b], Vassallo J[c], Souza CA[b]

[a] *Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[c] *Laboratório de Patologia Investigativa e Molecular, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Introdução: Nos países ocidentais, os linfomas não Hodgkin (LNH) de células T periféricas representam cerca de 12% de todos os LNH. No

Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (Inca) estima para 2018 cerca de 10.180 novos casos de LNH, o que resultaria em um pouco mais de 1.200 novos casos de LNH de células T periféricas. O censo brasileiro concluiu que o país tem aproximadamente 209 milhões de habitantes, concentrados nas regiões Sul e Sudeste. Cada região do país tem particularidades inerentes, tanto em termos geográficos, como clima, topografia e até demográficos, como culturais, escolaridade, longevidade e renda *per capita*. **Objetivo**: Por reconhecer essa imensa disparidade e saber que esses dados podem afetar a epidemiologia da doença e até se refletir no diagnóstico, tratamento e nos resultados, se decidiu enfrentar o desafio de desenvolver um registro brasileiro de LNH de células T, principalmente pela pouca informação sobre o perfil dessa doença no país. **Material e métodos**: O registro foi desenhado para uma coleta de dados ambispectiva, diagnósticos feitos a partir de janeiro de 2015, para uma definição melhor do prognóstico do LNH de células T de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS-2016), excluíram apenas os subtipos micose fungoide e síndrome de Sézary. Os centros interessados em registrar seus casos devem acessar a Plataforma Brasil para cadastro e submissão ao seu Comitê de Ética. Após aprovação, o centro recebe o acesso à plataforma de registro. Optou-se por adotar a plataforma REDcap (*Research Electronic Data Capture*), pois, por meio do uso da tecnologia SSL03, assegura proteção aos dados e seu uso pode ser feito tanto on-line como off-line por meio de usuário e senha. Além disso, cada centro pode aproveitar esse armazenamento para controle e análise dos seus casos. O tempo de coleta de dados para inserção na plataforma será de três anos, abril de 2017 até março de 2020, e o acompanhamento do último caso será até 2022. Anualmente acontecerá a revisão patológica pelo comitê de especialistas. E além das análises descritivas por região será calculada a sobrevida global. **Conclusão**: Esse registro será a primeira experiência que cobrirá todo o país, com o mote de ir além da captação de dados, mas também de viabilizar um rede educacional e de troca de experiências entre médicos e equipe multidisciplinar de saúde no Brasil. Por conseguinte, revelar não somente a incidência, o tratamento e os resultados do LNH de células T na população brasileira, como também suscitar novas abordagens clínicas e terapêuticas.

248 LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES DO TIPO B PRIMÁRIO DE TIREOIDE: RELATO DE CASO

Paula BBC, Algarve AF, Parizotto F, Bianchi JA, Kramer BS, Pastorello J

Faculdade Meridional, Passo Fundo, RS, Brasil

Objetivo: Relatar caso raro de linfoma primário de tireoide (LPT) de células B, no qual será abordado tratamento correlacionado com os dados presentes na literatura. **Material e métodos**: Paciente acompanhada durante internação, colhida história clínica e feita análise de exames. Para revisão, foram usados artigos selecionados a partir das bases de dados PubMed, Database e Medline. **Relato de caso**: Mulher, 86 anos, com presença de sintomas compressivos associados a massa cervical com tosse e disfagia com evolução de três meses. Exame de tomografia de pescoço evidenciou massa em lobo direito da tireoide, com captação heterogênea de contraste e presença de área necrótica central, com efeito compressivo para corpo vertebral e região glótica da laringe e estreitamento do seu calibre. Foi submetida a uma punção aspirativa seguida de core biópsia e imuno-histoquímica, revelou um linfoma difuso de células B de alto grau, contrariou a hipótese inicial de carcinoma anaplásico de tireoide. Estadiamento Ann Arbor, IE. O tratamento segue o esquema Mini R-CHOP em função de sua idade e comorbidades. Apresenta resposta ao tratamento, com redução da massa cervical e alívio dos sintomas. **Discussão**: O LPT é um tumor maligno, incomum, representa menos de 5% de todas as neoplasias que atingem a tireoide.[2,3] Mais frequente no sexo feminino, com pico entre os 50 e 80 anos.[1] Os dois subtipos mais comuns são linfoma difuso de células grandes do tipo B e linfoma do tipo MALT.[4] Histórico de tireoidite de Hashimoto é tida como um fator de risco para o desenvolvimento de LPT.[2] Presença de massa cervical de crescimento rápido, rouquidão, dispneia, perda de peso e febre são sintomas comumente identificáveis.[4] Ecografia é o primeiro exame usado para a investigação, todavia o diagnóstico definitivo é confirmado pela biópsia. Estadiamento segue a classificação de Ann Arbor. O tratamento tem por base o subtipo histológico, estágio, volume tumoral e as comorbidades do paciente.[6,5] A condução de uma situação considerada rara necessita de experiência profissional, revisão literária e cautela no acompanhamento da evolução da doença, na busca dos melhores desfechos. **Conclusão**: Os achados clínicos descritos são compatíveis com os dados da literatura médica. A análise da história pregressa é essencial para o estabelecimento de hipóteses diagnósticas, assim como para nortear a solicitação de exames complementares.

Referências:

1. Pavlidis ET, Pavlidis TE. A review of primary thyroid lymphoma: molecular factors, diagnosis and management. J Invest Surg. 2017:1-6.
2. Chai YJ, Hong JH, Koo do H, Yu HW, Lee JH, Kwon H, et al. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of 38 cases of primary thyroid lymphoma: a multicenter study. Ann Surg Treat Res. 2015;89:295-9.
3. Hubbard EW, Nodit L, Van Meter S. Undifferentiated malignant neoplasm involving parotid and thyroid: sampling and PAX8 cross-reactivity can obscure the diagnosis of lymphoma. Case Rep Pathol. 2016;2016:3291549.
4. Hu G, Zhu X. Ultrasonographic features of aggressive primary thyroid diffuse B-cell lymphoma: a report of two cases. Oncol Lett. 2016;11:2487-90.
5. Gouveia GR, Siqueira SA, Pereira J. Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34:447-51
6. Sarinah B, Hisham AN. Primary lymphoma of the thyroid: diagnostic and therapeutic considerations. Asian J Surg. 2010;33:20-4.

249 LINFOMA NK/T NASAL E LEUCEMIA NK AGRESSIVA: ENTIDADES SEPARADAS?

Azambuja AP, Farias JS, Gevert F, Oliveira MM, Ferreira E

Hospital Nossa Senhora das Graças, Curitiba, PR, Brasil

Introdução: Os linfomas de células *natural killer* são malignidades raras, classificados como linfoma extranodal NK/T tipo nasal ou não nasal (LENKT) e leucemia de células NK agressivas (LNKA). São mais prevalentes em populações asiáticas e sul-americanas do que nas outras regiões. A leucemia NK agressiva é uma neoplasia sistêmica rara de curso clínico agressivo e prognóstico reservado, frequentemente associada à presença do vírus EBV, que infiltra sangue e medula óssea. Já o linfoma NK/T tipo nasal é predominantemente extranodal. Ambos têm o mesmo fenótipo e apresentação patológica, é difícil diferenciar as duas doenças. **Objetivo**: Descrever um caso de linfoma NK/T nasal que evoluiu para leucemia NK agressiva. **Relato de caso**: Homem, 64 anos, médico, pais japoneses. Em agosto/2017 apresentou quadro de sinusite persistente, sem melhoria com antibióticos, e dor em região da face. Além disso, apresentava perda ponderal e sudorese noturna. Em novembro/2017 foi submetido à biopsia de lesão em seio paranasal que mostrou infiltrado linfoproliferativo atípico. A imuno-histoquímica mostrou positividade para LCA, CD56, CD43, CD2, granzima e TiA1 e negatividade para CD15, CD19, CD20, CD30, CD34, S100, EMA e ALK, sugeriu diagnóstico de linfoma não Hodgkin T/NK tipo nasal. Ao diagnóstico, estádio clínico era 3B-E, com infiltração de testículos, e PCR para EBV DNA positivo em sangue ($21x10^7$ cópias/mL), além de LDH 1.234 U/L. Não apresentava acometimento de medula óssea nem infiltração de SNC. Foi submetido a dois ciclos do protocolo Smile e alcançou resposta metabólica completa documentada por PET-SCAN. Em Janeiro/2018, durante a consolidação com radioterapia da lesão nasal e em testículo, passou a queixar-se de intensa astenia. Foi admitido no hospital para investigação e novos exames laboratoriais mostravam Hb 10,4 g/dL, 80.000 leucócitos e plaquetas 120.000/mm^3. A análise do esfregaço de sangue periférico evidenciava mais de 60% de linfócitos anormais, de tamanho mediano, citoplasma intensamente basofílico, às vezes granular, núcleos atípicos de cromatina densa e formato irregular, vários com nucléolos evidentes. A imunofenotipagem por citometria de fluxo de sangue periférico confirmou a presença de proliferação de linhagem linfoide NK com fenótipo aberrante (CD2++, CD7++, CD38++, CD45++, CD56++, CD45RA+, CD94++ e negativas para CD3, CD4, CD8, CD45RA, CD57 e marcadores linfoides B), sugeriu o diagnóstico de evolução para neoplasia NK agressiva. O paciente recebeu esquema de resgate baseado em gencitabina, mas infelizmente faleceu por complicações relacionadas ao tratamento (sídrome de lise tumoral/sepse). **Discussão**: A LNKA e o LENKT são neoplasias raras de curso clínico agressivo e prognóstico

reservado. A maioria dos casos de LNKA foi diagnosticada a partir da presença de células neoplásicas NK no sangue periférico, medula óssea ou tecido, ao contrário do LENKT, que é predominantemente extranodal. Quando o nariz e a nasofaringe estão inicialmente envolvidos, é mais difícil diferenciar o tipo de doença. Relativamente, LNKA é uma doença mais agressiva do que LNKTE, frequentemente apresenta curso clínico mais rápido, apesar dos resultados ruins de ambas as doenças. **Conclusão**: Reportamos um caso que se apresentou inicialmente com congestão nasal e sintomas de sinusite, evoluiu rapidamente com leucemia NK agressiva. Como as características patológicas e imunofenotípicas entre as duas doenças são muito similares, pode ser difícil diferenciar a sobreposição das duas entidades.

250 MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM: CONDIÇÃO RARA E DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO

Queiroz VC[a], Arce IL[a], Souto MA[b], Vital SM[b], Vicari P[a], Figueiredo VLP[a]

[a] *Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público do Estado de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil*

[b] *Serviço de Clínica Médica, Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público do Estado de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil*

A macroglobulinemia de Waldenström (MW) é uma condição rara classificada junto aos linfomas não Hodgkin (LNH) de células B (2% dos casos) de curso indolente. **Objetivo**: Relatar caso raro de MV. **Relato de caso**: Paciente masculino de 63 anos, previamente diabético, ex-tabagista e etilista, com queixa de febre baixa, sudorese vespertina, tosse seca, dispneia e emagrecimento de > 20 kg em seis meses. Tratado previamente no município de origem com levofloxacino e RIPE sem melhoria. Ao exame estava em regular estado geral, emagrecido, hipocorado, com murmúrio vesicular abolido em terços inferiores bilateralmente, hepatomegalia e linfonodos palpáveis em cadeias cervicais, axilares, supraclaviculares direita e inguinais bilaterais. Hemograma evidenciou bicitopenia (Hb 7,3 g/dL e Plq 75.000/mm^3) e hemácias em rouleaux, proteínas totais de 8,8 g/dL; albumina 1,6 g/dL e globulinas 7,2 g/dL, IgM 6.880 mg/dL, beta-2-microglobulina 6.135 mg/dL, eletroforese de proteínas com pico monoclonal de 2,9 g/dL em região de beta+gama. Sorologias, marcadores tumorais, perfil de ferro, vitamínico e dosagem de IgG e IgA dentro da normalidade. Mielograma mostrou linfocitose madura. Tomografias mostravam conglomerado linfonodal retroperitoneal de até 6,5 x 5,6 x 10 cm e acometimento das cadeias ilíacas, inguinais, axilares, infra e supraclaviculares bilaterais e mediastinais, derrame pleural de 1.854 mL à direita e 1.310 mL à esquerda e ascite. Biópsia de linfonodo mostrou hiperplasia linfoide reacional e biópsia de medula óssea com infiltrado celular atípico. A imunofenotipagem revelou 45% de linfócitos B clonais anormais associado a clínica compatível com MW. **Discussão**: A incidência de MW é de 95% brancos, 55% homens, com média de 65 anos. A patogênese não é compreendida, mas alterações genéticas frequentes incluem -6q21 (60%), +4 e mutações MYD88 (90%), CXCR4 (27%) e ARID1A (17%), que fazem diagnóstico diferencial com mieloma múltiplo IgM. É caracterizado por proliferação clonal de células linfoplasmocíticas, gamopatia monoclonal IgM, sintomas comuns aos LNH: linfadenomegalias, hepatoesplenomegalia, infiltração extranodal e sintomas B (25%), citopenias, rouleaux eritrocitário, elevação de beta-2-microglobulina e DHL, além de imunofenótipo típico (CD19, CD20, CD22, CD25, CD27, CD38, CD79a, FCM7 e elementos positivos IgM) em pelo menos 10% da medula óssea. O caso apresentado tem risco elevado pelo *International Scoring System for WM* (ISSWM) e pela apresentação do quadro optou-se por protocolo de quimioterapia sistêmica (QT) CHOP. O rituximabe foi excluído do primeiro ciclo por risco de efeito flare, definido como > 25% na IgM de base, evoluiu com síndrome de hiperviscosidade, neuropatia periférica, crioglobulinemia e crioaglutininas. Paciente fez dois ciclos de QT com diminuição de IgM e melhoria clínica, recebeu alta após, contudo não compareceu às consultas ambulatoriais. **Conclusão**: MW é uma condição clínica rara, no caso apresentado houve atraso no diagnóstico devido à apresentação clínica semelhante à doença endêmica prevalente em nosso país. Muito embora nesse caso o conjunto de achados clinicolaboratoriais tenham permitido o correto diagnóstico e tratamento, é fundamental atentar para que haja a devida abordagem terapêutica inicial a fim de evitar possíveis complicações relacionadas ao tratamento.

251 LINFOMA NÃO HODGKIN DO TIPO BURKITT COM POLIRRADICULONEUROPATIA AGUDA SECUNDÁRIA À INFILTRAÇÃO ÓSSEA DE BASE DE CRÂNIO COM COMPRESSÃO NERVOSA

Silveira MP, Damasceno LLL, Simões AR, Reginato MCC, Paiva AVC, Balan OP, Ferreira BP, Costa FV, Neto MN, Leite SPM

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, MG, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de linfoma não Hodgkin B (LNHB) do tipo Burkitt com evolução de quadro neurológico agudo secundário a acometimento ósseo de base de crânio, progressão de doença em vigência do tratamento quimioterápico e evolução desfavorável. **Relato de caso**: Masculino, 63 anos, iniciou com dor óssea, sintomas B e massa palpável em região de fúrcula esternal e adenomegalias. Hemograma Hb 6 g/dL, plaquetopenia 11.000 e presença de 25% de células de aspecto blástico, com vacúolos citoplasmáticos. Apresentava tomografia computadorizada (TC) de tórax que evidenciava formação tecidual sólida, localizada em mediastino superior, envolvia o manúbrio esternal. TC de abdome com esplenomegalia. Cintilografia óssea com áreas de hipercaptação moderada do radiofármaco em calota craniana, úmeros, arcos costais, ilíacos e fêmures. A imunofenotipagem de sangue periférico evidenciou neoplasia de células B, com fenótipo e morfologia compatível com linfoma de Burkitt. Medula óssea infiltrada e a biópsia de gânglio confirmou LNHB do tipo Burkitt. ECOG 3 pela doença, foi iniciada quimioterapia em ambiente de terapia intensiva para *debulking* com dose ajustada para função hepática. Evoluiu com melhoria clínica e redução significativa da doença palpável em esterno e adenomegalias. Sem lise tumoral. Após 21 dias de quimioterapia, evoluiu com polirradiculoneuropatia aguda, multineurite, associada a triparesia flácida e arreflexia global. Ressonância magnética de encéfalo normal. Líquor com dissociação proteinocitológica. Recebeu imunoglobulina humana endovenosa por suspeita de variante de Guillain-Barre, sem melhoria. Solicitado PET-CT por hipótese diagnóstica de neurolinfomatose que evidenciou hipercaptação difusa em múltiplos segmentos dos esqueletos axial e apendicular (SUV = 18 na base de crânio), evidenciou compressão nervosa extrínseca pelo acometimento ósseo pela doença na base do crânio. Recebeu 2º ciclo de QT com melhoria parcial e progressiva dos déficits neurológicos. Após 20 dias deu entrada no serviço de emergência em parada cardiorrespiratória (PCR) com história clínica de sepse pulmonar e novamente com massa esternal palpável. **Resultados**: Paciente recebeu 1º ciclo de quimioterapia para *debulking* e melhoria do status performance para seguir o tratamento com QT intensiva, porém evoluiu com déficits neurológicos agudos devido a compressão nervosa extrínseca por acometimento ósseo de base de crânio. Fez QT intensiva, com discreta melhoria do quadro neurológico, porém apresentou sepse de foco pulmonar e progressão da doença, evoluiu para óbito. **Discussão**: O linfoma de Burkitt é subtipo raro, com características agressivas e de rápido crescimento. O caso relatado trata-se de um linfoma de Burkitt com acometimento ósseo importante, que levou o paciente a apresentar sintomas neurológicos de difícil diagnóstico etiológico, apresentou-se como exame sensível para elucidação diagnóstica o PET-CT, foi evidenciada infiltração secundária dos ossos de base de crânio. **Conclusão**: O caso clínico relatado confirma a agressividade do LNHB do tipo Burkitt, mostra um caso de doença com acometimento difuso, sintomas neurológicos agudos por compressão nervosa, progressão rápida da doença em vigência do tratamento e óbito.

252 POLINEUROPATIA INFLAMATÓRIA DESMIELINIZANTE CRÔNICA EM LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Queiroz VC, Arce IL, Vicari P, Figueiredo VLP

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público do Estado de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica (PIDC) é uma desordem adquirida rara, que pode preceder ou ocorrer durante o curso das neoplasias. **Objetivo**: Relatar caso de PIDC que precedeu diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). **Relato de caso**: Paciente masculino, 63 anos, apresentava parestesia recorrente em mãos e pés associada a períodos de fadiga, sudorese e perda ponderal de 8 kg, sem febre, havia seis meses. Após queda de

própria altura em novembro de 2017, exames de imagem evidenciaram massa mediastinal de 15,5 x 7,1 x 8,0 cm, envolveu grandes vasos, traqueia e brônquios principais, com redução do calibre da veia braquiocefálica esquerda e veia cava superior e linfonodomegalia axilar, cervical, diafragmática e torácica. À época do diagnóstico estava em bom estado geral, exibia linfonodomegalia generalizada e exame neurológico normal, apesar das recorrências da parestesia de extremidades. A biópsia de linfonodo supraclavicular foi compatível com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B. Admitido para fazer 1º RCHOP, inicialmente assintomático, após quatro dias de dexametasona 40 mg/dia e do protocolo evoluiu com pioria abrupta e progressiva dos sintomas neurológicos, parestesia de extremidades, incoordenação, ataxia, disfagia e insuficiência respiratória progressiva e ascendente, com necessidade de intubação orotraqueal e apoio ventilatório. As RNMs de crânio, cervical e torácica, dosagem de vitamina B12, sorologias e outros exames bioquímicos eram normais. O líquor apresentava hiperproteinorraquia de 78 mg/dL, glicose 64 mg/dL, uma célula, sem evidência de infiltração neoplásica em SNC. Eletroneuromiografia com padrão de polineuropatia periférica incipiente mista sensitiva (axonal e desmielinizante) sem sinais de reinervação crônica ou denervação em atividade. Emergencialmente recebeu imunoglobulina humana venosa dose -padrão de 400 mg/kg por cinco dias com regressão total dos sintomas e alta hospitalar sem sequelas neurológicas. **Discussão**: A PIDC é uma desordem adquirida rara, pode estar associada à hepatite B ou C, diabetes, doença autoimune, linfomas, melanomas e outras neoplasias. Acomete mais frequentemente homens em idade avançada (50-60 anos). Caracteriza-se clinicamente por neuropatia periférica sensorial indolente por vezes intermitente, cursa com parestesia, perda de propriocepção, arreflexia e ataxia sensorial com evolução média de quatro semanas e recorrências em oito semanas. Pode afetar nervos cranianos e o sistema autônomo. A associação é mais frequente com os LNH. Hiperproteinorraquia sem pleocitose no líquor, ENMG com padrão desmielinizante e aumento da espessura dos nervos na RNM fazem parte do processo diagnóstico. A fisiopatologia não é bem compreendida, porém é provável que seja causada por uma IgM monoclonal contra a bainha de mielina associada à glicoproteína ou gangliosídeo. O diagnóstico diferencial de faz com polineuropatia inflamatória desmielinizante aguda e síndrome POEMS. O tratamento é feito com imunoterapia (IGIV) e corticoterapia. Outros tratamentos possíveis são rituximabe, a própria quimioterapia e plasmaférese. **Conclusão**: A PIDC como manifestação paraneoplásica é rara e de difícil diagnóstico. O rápido reconhecimento e a instituição de terapêutica específica influenciam o prognóstico do paciente.

253 NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS: RELATO DE CASO

Pardi VAS, Silveira SCF, Pinto AFDA, Costa ALC, Vito FB, Almeida PV, Pardi TC

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

Relato de caso: Paciente masculino, 28 anos, trabalhador rural, obeso, hipertenso, tabagista. No início de 2017 começou com lesões nodulares em membros inferiores que progressivamente aumentaram em número e tamanho. Houve perda de 12 quilos entre janeiro e março de 2018, além de febre esporadicamente, quando foi inicialmente encaminhado à disciplina de infectologia devido a suspeita clínica de hanseníase. Procedeu-se a biópsia de uma lesão cutânea cujo exame imuno-histoquímico revelou tratar-se de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas, pela positividade de TCL-1 e CD123 nas células tumorais. Paciente então encaminhado para Hematologia, procedidos exames de estadiamento em que se detectou material infiltrativo em seios da face sugestivo de neoplasia, além de linfonodos aumentados em número e tamanho em cadeias cervical e inguinal. Mielograma e biópsia de medula óssea sem evidência de infiltração tumoral e na imunofenotipagem da medula óssea foi visualizado 0,4% de eventos com imunofenótipo sugestivo de células dendríticas plasmocitoides blásticas. Líquor sem evidência de células neoplásicas. Iniciada poliquimioterapia conforme esquema HyperCVAD com resolução completa das lesões de pele após terceiro ciclo e resolução da lesão infiltrativa em seios da face e das linfadenomegalias em tomografias feitas após quarto ciclo. Paciente tem apresentado boa tolerância ao esquema quimioterápico e tem doador aparentado na família, encontra-se atualmente em preparo para transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. **Discussão**: A neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas é um tumor raro e altamente agressivo, representa aproximadamente 0,7% dos linfomas primários. O acometimento cutâneo é o mais comum, seguido pela medula óssea e linfonodos, mas também com possibilidade de acometimento de estruturas craniofaciais, como seios da face e sistema nervoso central. O melhor esquema terapêutico não é bem estabelecido na literatura, é um tema controverso. **Conclusão**: Pelo alto índice de recaída, o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas é recomendado em primeira remissão nos pacientes com boa performance status, pois aumenta a taxa de sobrevida.

254 TARGETING THE POLARIZATION OF TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES AND MODULATING MIR-155 EXPRESSION MIGHT BE A NEW APPROACH TO TREAT DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA OF THE ELDERLY

Poles WA[a], Nishi EE[a], Oliveira MB[a], Eugênio A[a], Andrade T[a], Campos AHFM[b], Júnior RRC[a], Vassallo J[b], Alves AC[a], Neto CS[c], Paes RAP[d], Landman G[a], Zerbini MCN[e], Colleoni GWB[a]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *AC Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brazil*
[c] *Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brazil*
[d] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*
[e] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*

Aging immune deterioration and Epstein-Barr (EBV) intrinsic mechanisms play an essential role in the EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of the elderly (EBV+DLBCLe) pathogenesis, through the expression of viral proteins, interaction with host molecules and epigenetic regulation such as miR-155, required for induction of M1 phenotype of macrophages. This study aims to evaluate the relationship between macrophage polarization pattern in the tumor microenvironment and relative expression of miR-155 in EBV+DLBCLe and EBV-negative DLBCL patients. We studied 28 EBV+DLBCLe and 65 EBV-negative DLBCL patients. Tumor-associated macrophages (TAM) were evaluated by the expression of CD68, CD163, and CD163/CD68 ratio (degree of M2 polarization) using tissue microarray. RNA was extracted from paraffin-embedded tumor samples for miR-155 relative expression study. We found a significantly higher CD163/CD68 ratio in EBV+DLBCLe compared to EBV-negative DLBCL. In EBV-negative DLBCL, the CD163/CD68 ratio was higher among advanced-stage/high tumor burden disease and overexpression of miR-155 was associated with decreased polarization to the M2 phenotype of macrophages. The opposite was observed in EBV+DLBCLe patients: we found a positive association between miR-155 relative expression and CD163/CD68 ratio. We believe that this event is probably due to the presence of the EBV since it directly affects macrophage polarization towards M2 phenotype through cytokine secretion in the tumor microenvironment. Therapeutic strategies modulating miR-155 expression or preventing immunoregulatory and pro-tumor macrophage polarization could be adjuvants in the EBV+DLBCLe therapy, since this entity has a rich infiltration of M2 macrophages in its tumor microenvironment.
Keywords: Non-Hodgkin lymphoma; EBV; Immunohistochemistry; Tumor-associated macrophages; MicroRNA.

255 LINFOMA NÃO HODGKIN DE SEIOS PARANASAIS: RELATO DE CASO

Tatibana GKI[a], Pequeno MEC[a], Vilhena E[a], Nishimoto AR[a,b], Bressa RC[a,b], Bressa JAN[a,b]

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

Introdução: Os linfomas são neoplasias linfoides malignas não epiteliais mais habituais na região da cabeça e pescoço e subdividem-se em linfomas Hodgkin (LH) e não Hodgkin (LNH). Os LH e LNH representam o terceiro tumor mais frequentemente da região da cabeça e pescoço (12%), seguem-se carcinoma de células escamosas (46%) e carcinoma de tireoide (33%). Entre os linfomas de células B, os subtipos que apresentam maior frequência são linfoma difuso de células B grandes

(LDGCB) e linfoma folicular (FL). O LDGCB é heterogêneo e agressivo, mas os avanços científicos nos últimos anos tornaram-no curável com quimioterapia combinada e imunoterapia. Entende-se que os linfomas extranodais compreendem um grupo distinto de tumores de vários tipos histológicos e altamente variado de predição clínica. **Objetivo**: Relatar o caso de um paciente masculino que apresentou LDGCB com acometimento em seios paranasais e recidiva precoce. **Material e métodos**: Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso com revisão bibliográfica em bancos de dados (BVS/MS, Scielo, Cochrane, PubMed e *New England Journal of Medicine*). **Relato de caso**: FMP, 57 anos. Apresentou parestesia no lado esquerdo da face, seguida de desvio de rima labial, bradicardia, tremores, sudorese e episódios de síncope. Fibronasofaringolaringoscopia: obstrução de fossas nasais à esquerda devido a edema endurecido em região vestibular à esquerda; língua desviada para a esquerda e ausência de sensibilidade de hipofaringe; paralisia paramediana em prega vocal esquerda. Tomografia: presença de lesão expansiva na hemiface esquerda, inclusive palato, seio maxilar, musculatura mastigatória, osso esfenoide, osso temporal e região ocular. Ressonância sem infiltração SNC. Biópsia: linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B. PET TC: estádio Ann-Harbor II B. Fez tratamento quimioterápico com R-CHOMP em seis ciclos, profilaxia SNC com MADIT nos quatro primeiros ciclos e remissão completa com PET TC sem captação. Após 14 meses de tratamento, apresentou recidiva da doença em estágio IA, com massa no couro cabeludo à esquerda e trombose venosa de seio sagital esquerdo. Seguiu com esquema de resgate R-ICE e profilaxia MADIT SNC, mas evoluiu com diminuição da acuidade visual a direita e paresia à esquerda grau I. Ressonância do crânio com lesão expansiva, confirmou recidiva em SNC. Seguiu com refratariedade à quimioterapia e óbito. **Discussão**: Os linfomas dos seios paranasais são raros, mas dentro da categoria dos agressivos o subtipo LDGCB é o mais comum. De forma distinta à clínica clássica, o paciente manifestou sintomatologia colateral ao efeito expansivo da lesão, correspondente ao acometimento de pares de nervos cranianos: parestesia de hemiface (trigêmeo), desvio de rima labial (facial), paralisia de cordas vocais (nervo vago e laríngeo recorrente), disfagia (vago e glossofaríngeo) e bradicardia (possivelmente pelo vago). Por fim, seu prognóstico foi reservado com uma sobrevida reduzida, equivalente a dois anos. **Conclusão**: O retardo no diagnóstico com presença de extensa massa tumoral configura pior prognóstico, pois a evolução pode ser ruim mesmo quando se seguem esquemas terapêuticos com profilaxia SNC e drogas ativas no SNC, como metotrexato. É essencial atentar-se aos sintomas adjuntos à clínica clássica da doença para efetuar um diagnóstico e tratamento mais precoce e, consequentemente, impactar positivamente no prognóstico da patologia.

256 LINFOMA DE CÉLULAS T NATURAL KILLER EXTRANODAL, DE TIPO NASAL, EXTRANASAL, COM APRESENTAÇÃO TESTICULAR: RELATO DE CASO NA AMAZÔNIA OCIDENTAL

Calid CV, Botelho KKP, Bueno SR, Souza WJS, Cruz LF, Leite HRP, Peixoto LDC, Lomonaco LA, Carvalho MS, Kiy DTC

Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brasil

Objetivo: Células do sistema imunológico alteradas podem gerar linfomas, que fazem parte de um grupo de doenças neoplásicas. Os linfomas de células NK da variedade nasal são capazes de comprometer regiões como cavidade nasal, palato e seios da face, enquanto os extranasais podem acometer regiões como pele, testículos, pulmões, SNC, trato gastrointestinal. O linfoma de células NK/T do tipo extranasal é mais frequente em homens entre 50-60 anos, raramente apresenta comprometimento de linfonodos e pode se apresentar clinicamente com úlceras e massas. Do ponto de vista histopatológico, a apresentação extranasal caracteriza-se por necrose, angioinvasão, angiodestruição, apoptose e macrófagos que estimulam a secreção exagerada de citocinas produzidas pelas células neoplásicas e promovem uma resposta inflamatória generalizada (síndrome hematofagocítica). **Objetivo**: Relatar o caso de um paciente atendido no Hospital de Câncer do Acre (Unacon/AC) em junho de 2018. **Material e métodos**: As informações foram obtidas do prontuário médico após autorização do paciente e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. **Resultados**: Paciente de 55 anos, sexo masculino, procedente de Rio Branco (AC) procurou serviço de urologia com queixa de aumento indolor do testículo esquerdo havia quatro meses. Inicialmente fez ultrassom, houve evolução do quadro, resultou em orquiectomia radical esquerda sem intercorrência. O exame de imuno-histoquímica identificou linfoma de células T/NK extranodal, de tipo nasal, extranasal. Por isso, foi encaminhado ao Unacon/AC. Chegou a esse serviço em bom estado geral, com queixa de dor lombar. Tomografia (TC) de tórax sem alterações, TC de abdome total apresentava massa na cadeia para-aórtica esquerda, TC de seios da face sinusopatia, LDH 255 U/L. Iniciou o tratamento com quimioterapia intratectal (metrotrexate, citarabina, dexametason) no primeiro dia e esquema quimioterápico Choep-14 (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, etoposídeo, granulokine). Fará seis ciclos de quimioterapia e tentará transplante de medula óssea autólogo. Com o início do tratamento, as dores cessaram e sugeriram êxito na conduta. **Discussão**: Essa é uma neoplasia agressiva, rara, com pobre prognóstico. Acontece mais em homens, entre 50-60 anos, compatível com o perfil desse paciente. Quando inicia fora da região médio-facial, o local mais comum é a pele, mas também pode atingir os testículos, como neste caso. Algumas variáveis são relacionadas a pior evolução do quadro, como envolvimento de linfonodo regional, elevação de LDH, pobre performance status, extensão paranasal. Sobre o paciente objeto de estudo, existe massa na cadeia para-aórtica, LDH discretamente elevada, boa performance status, sinusopatia evidenciada na TC de seios da face. Devido à raridade e heterogeneidade dessas doenças, ainda faltam grandes estudos para identificar a terapia ideal, mesmo assim a indicação do esquema Choep-14 associado a metotrexate mais citarabina destaca-se como opção para o momento. Quanto à origem da doença, é difícil definir, pelo tempo de quatro meses decorrido até o diagnóstico. A investigação por meio da queixa testicular foi primordial e não se sabe se a massa retroperitoneal já existia. **Conclusão**: Por tratar-se de uma doença agressiva, rara na população ocidental, o registro deste caso clínico torna-se de grande relevância para conhecimento de outros profissionais.

257 LINFOMA PLASMABLÁSTICO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Santos IMF[a], Moura HC[a], Cavalcante APF[b], Chaer LN[a], Lopes ACC[a], Aroucha AQMS[a], Costa MFH[a,b,c]

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

[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*

[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: Linfoma plasmablástico (LPB) é um tipo raro e muito agressivo de linfoma, com uma proliferação difusa de grandes células neoplásicas, a maioria das quais se assemelha a imunoblastos B ou plasmablastos, que têm um fenótipo plasmacítico negativo para CD20. **Objetivo**: Descrever o caso de um paciente imunocompetente portador de LPB. **Relato de caso**: Paciente, 28 anos, sexo masculino, com dor abdominal em hipocôndrio esquerdo, febre e perda ponderal em dezembro de 2017, foi feita tomografia de abdome com contraste com formação expansiva confluente em flanco esquerdo em íntimo contato com alças intestinais, associada à esplenomegalia com múltiplos nódulos, além de linfonodomegalia para-aórtica esquerda e infrarrenal. Na ocasião, foi feita esplenectomia, com histopatologia sugestiva de plasmocitoma/mieloma de baço. Em investigação em ambulatório de hematologia, imuno-histoquímica de massa foi revisada, foi sugestiva de linfoma plasmoblástico. Sorologias para HIV, CMV, HTLV, hepatites virais e VDRL foram feitas, exames negativos. Estadiamento do paciente foi feito com PET-scan, foi encontrada linfonodomegalia hipermetabólica em cadeias cervical direita, supra e infraclaviculares, axilar esquerda, mediastinais superior e anterior, mesentérica, retrocural, retroperitoneais interaortocavais e para-aórticas esquerdas, ilíacas e inguinais externas; massas hipermetabólicas em retroperitônio à esquerda em íntimo contato com polo superior e pelve renal, em meio à musculatura paravertebral (L4), do psoas maior direito e da coxa esquerda. Encontra-se no início do tratamento quimioterápico com o protocolo DA-Epoch. **Discussão**: Embora existam casos na literatura de indivíduos imunocompetentes com LPB, essa é uma doença associada à imunodeficiência, mais comumente devido à infecção pelo HIV, pode também ocorrer no contexto da imunossupressão iatrogênica (como nos casos pós-transplante) e nos idosos, devido à imunossupressão relacionada com a idade. A doença se manifesta geralmente como uma massa em regiões extranodais da cabeça e pescoço, em particular a cavidade oral, o

trato gastrointestinal é o próximo sítio mais comum. Outros locais que podem ser acometidos são: omento, pulmões, ossos, linfonodos, medula óssea, pele, testículos e sistema nervoso central. O exame padrão-ouro para o diagnóstico é a biópsia excisional, foi encontrada proliferação celular de grandes células atípicas com imunoblastos, plasmablastos ou características plasmacíticas, inclusive núcleos excêntricos com uma cromatina vesicular, nucléolo central proeminente ou periférico e citoplasma abundante. Na imuno-histoquímica, essas células se caracterizam por apresentar positividade para o CD138, CD38, VS38c, IRF4/MUM1, PRDM1 e XBP1. CD45, CD20 e PAX5 são negativos ou apenas fracamente positivos na minoria das células. O índex de proliferação Ki-67 é usualmente alto (> 90%). O curso clínico da doença é agressivo e o prognóstico reservado, muitos indivíduos descobrem a doença já em fase disseminada (estágios III/IV), é ruim a resposta à quimioterapia em boa parte dos casos. Três quartos dos pacientes morrem da doença, a sobrevida média é de seis a 11 meses. O diagnóstico da doença é um desafio, principalmente no paciente do presente estudo, que difere do perfil típico da doença, vistos a raridade da LPB, a morfologia peculiar e o perfil imuno-histoquímico semelhante ao mieloma de células plasmocitárias.

258 LINFOMA FOLICULAR COM ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC): RELATO DE CASO

Santos IMF[a], Moura HC[a], Cavalcante APF[b], Chaer LN[a], Lopes ACC[a], Arocha AQMS[a], Costa MFH[a,b,c]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: Linfoma folicular é uma doença de células B do centro germinativo, de características clínico-patológicas heterogêneas. É o segundo subtipo mais comum de linfoma não Hodgkin (LNH) e é o mais comum dos LNHs clinicamente indolentes. **Objetivo**: Descrever o caso de paciente em tratamento para linfoma folicular que evoluiu com infiltração de sistema nervoso central. **Relato de caso**: Paciente, 40 anos, sexo masculino, com diagnóstico de linfoma folicular IIIB, em 2016, submetido a oito ciclos de RCHOP até julho de 2017, apresentou em tomografias de controle remissão parcial da doença, mantido com MADIT após. Evoluiu, porém, em novembro de 2017, com quadro de cefaleia, turvação visual e proptose de globo ocular esquerdo e paralisia de VI par craniano. Tomografia de crânio sugeriu infiltração de SNC, até então ausente nos exames de estadiamento iniciais. Feita coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR), a qual mostrou presença de células neoplásicas e proteínas normais. Ressonância magnética (RNM) de encéfalo evidenciou lesão expansiva sólida com 5,3 x 1,2 x 0,8 cm. Admitido para quimioterapia sistêmica em altas doses com ifosfamida e metotrexato, além de quimioterapia intratecal com citarabina, com melhoria de proptose e dos outros sintomas neurológicos, em seguimento ambulatorial no momento. **Discussão**: O quadro clínico característico do linfoma folicular é adenopatia periférica indolor. Linfonodos hilares e mediastinais estão frequentemente envolvidos, porém grandes massas mediastinais são eventos pouco comuns. O envolvimento primário extranodal de locais como pele, anexos oculares, mama, trato gastrointestinal, ocorre ocasionalmente. As biópsias de linfonodos excisionais, somadas à imunofenotipagem, são preferidas para o diagnóstico histológico inicial de linfoma folicular. As células tipicamente expressam imunoglobulina de superfície monoclonal, CD10, CD19, CD20, CD22, CD45 e CD79a na sua superfície celular, mas não CD5 ou CD23. Em 85% dos pacientes, a translocação característica t (14;18) é encontrada, é responsável por desregular a expressão da proteína BCL2 e inibir a apoptose de células B afetadas. Infiltração do SNC por linfoma folicular, clinicamente manifesta, é um evento incomum, tardio na história natural da doença, ocorre em até 3% dos casos. Esse evento pode estar associado à transformação histológica das células neoplásicas de sítio germinativo em linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB) ou em linfoma plasmablástico. Por se tratar de uma doença que, apesar de indolente, pode cursar, nos casos mais avançados (estádio clínico III e IV) com diversos episódios de recaída e risco de transformação histopatológica em um linfoma mais agressivo, se torna importante o rastreio de acometimentos extranodais. No caso da suspeição de infiltração de SNC, a análise do LCR e a RNM de encéfalo e, se necessário, de coluna cervical e torácica e lombar são essenciais para a elucidação diagnóstica. **Conclusão**: Relatar uma apresentação incomum e rara de um linfoma frequente na prática diária faz-se importante para que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado sejam instituídos.

259 LINFOMA PRIMÁRIO DE CÉLULAS DO MANTO EM REGIÃO PERIORBITÁRIA: RELATO DE CASO

Costardi JVV[a], Dátilo MPA[a], Marotti ALMZ[b], Cardoso RB[c]

[a] *Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil*
[b] *Hematologia, Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil*
[c] *Departamento de Hematologia, Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil*

Introdução: Os linfomas de células do manto (LCM) representam aproximadamente 3% a 6% dos linfomas não Hodgkin (LNHs), que, por sua vez, representam cerca de 10% de todos os tumores orbitais primários. Em geral têm crescimento lento, com manifestações que acometem órbita, conjuntiva e pálpebra, o LCM é um subtipo raro de acometimento ocular. **Objetivo**: Relatar uma forma rara de apresentação de linfoma de células do manto e reforçar a importância do conhecimento desse subtipo pelo seu pior prognóstico com a análise das características clínicas, imunofenotípicas e o seu tratamento. **Material e métodos**: Acompanhamento clínico do paciente, revisão de prontuário e pesquisa na base de dados do Medline e Pubmed, com as palavras-chave: linfomas de célula do manto, linfomas periorbitários, extranodal. **Relato de caso**: Paciente AS, 69 anos, masculino, trabalhador rural aposentado. Portador de doença pulmonar obstrutiva crônica, referiu quadro de proptose bilateral havia oito meses, associado a linfadenomegalia cervical, perda de acuidade visual bilateral, diplopia e surgimento de placas eritematosas em membros superiores e inferiores. Na ocasião, foram feitos exames de ressonância (RNM) e tomografia computadorizada (TC) de órbitas, que visualizaram lesão de aspecto infiltrativo que cercava as partes moles bilateralmente, com envolvimento de glândulas lacrimais. Dosagem de hormônios e anticorpos tireoidianos normais, assim como demais exames laboratoriais, foram excluídas causas metabólicas. Posteriormente foi encaminhado para serviço especializado. Durante internação, exames de imagem mostraram esplenomegalia leve e derrame pleural à esquerda. Exame de nasofibroscopia com biópsia de lesão em região de meato médio de fossa nasal demonstrou presença de tumor maligno de células pequenas e redondas, sugestivo de linfoma de fossa nasal secundário a tumor orbitário primário. O painel de anticorpos da imuno-histoquímica da lesão revelou-se positivo para CD20, coexpressão de CD5 e ciclina-D1 e Ki67+ (40% das células neoplásicas), achados compatíveis com linfoma de células do manto. Exames complementares: leucocitose (leucócitos 15.000 mm^3); DHL elevado (> 1.500), apresentou *MCL International Prognostic Index* (MIPI) de alto risco. Iniciada quimioterapia com o esquema DHAP/R (cisplatina, citarabina e dexametasona associados a rituximabe) por quatro dias, com melhoria significativa de proptose. Atualmente, encontra-se estável, em seguimento com equipe de hematologia da Famema, aguarda os próximos ciclos de quimioterapia. **Discussão e conclusão**: O linfoma do manto compreende um pequeno percentual dos linfomas não Hodgkin. A apresentação clínica mais comum é a nodal difusa, sob a forma de adenopatias, encontra-se a maioria dos doentes no estádio III/IV ao diagnóstico e com envolvimento extraganglionar. Esse subtipo de LNH representa ainda um desafio à medicina quanto ao diagnóstico e manejo. Porém, mesmo que seja uma doença agressiva, as novas técnicas diagnósticas e de combinação de esquema quimioterápico têm resultado em uma melhoria significativa dos sintomas e sobrevida.

260 CLONAL VILLOUS LYMPHOCYTES AND PLASMA CELLS IN SPLENIC MARGINAL ZONE LYMPHOMA WITH PLASMACYTIC DIFFERENTIATION

Filho JTDS[a,b], Morais RA[b], Silveira ALO[a], Lacerda AP[a], Fassbender IPB[a], Ribeiro JMMC[a], Sales LR[a]

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

Introduction: Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) is a chronic B-cell lymphoproliferative disorder in which the spleen is primarily involved and neoplastic B-cells spread to bone marrow and peripheral blood. **Objective:** To report a case of splenic marginal zone lymphoma with clonal villous lymphocytes in peripheral blood and plasmacytic differentiation in bone marrow. **Case report:** A 42-year-old man presented with low fever, fatigue, excessive sweating, and weight loss. Abdominal magnetic resonance imaging showed splenomegaly measuring 21 cm without hepatomegaly or lymphadenopathy. A complete blood count showed a white blood cell count of 2.1×10^9/L, absolute neutrophil count of 1,200/L, hemoglobin concentration of 10.8 g/dL, and platelets at 92,000/L. Laboratory tests revealed increased 2-microglobulin (5.4 mg/L, normal range 0.8–2.3 mg/L) and serum lactate dehydrogenase (651 IU/L, normal range 313–618 IU/L). Renal and hepatic function were normal. Serum protein electrophoresis demonstrated a monoclonal spike in the gamma region (2.28 g/dL). Immunofixation confirmed an immunoglobulin G kappa (IgG-κ) monoclonal protein. The serum IgG level was 2,660 mg/dL (normal range, 700–1,600 mg/dL) and light chain levels were 534 mg/dL (normal range, 170–370 mg/dL). The peripheral blood smear revealed 11% of small to medium-sized lymphocytes with oval nuclei, mature chromatin, inconspicuous nucleoli, and circumferential cytoplasmatic short villous projections. The peripheral blood flow cytometric immunophenotyping revealed a clonal B-cell population that expressed CD19, CD20, CD22, CD79b, CD38, FMC7, CD11c with light chain restriction and lack of CD5, CD10, CD23, CD103, CD200, CD25, and CD43. A bone marrow (BM) aspirate smear showed an increase in plasma cell (16%) with focal clustering, which showed a moderately large and ovoid shape, round and eccentrically-placed nuclei and a strong basophilic cytoplasm with a broad perinuclear clear zone without any villous projections. BM flow cytometric immunophenotyping revealed two clonal cell populations with restricted light chain expression: 1) a clonal B-cell population with phenotype similar to peripheral blood, and 2) a clonal plasma cell population that expressed CD19, CD38, $CD138^{weak}$ and $CD45^{weak}$, as well as lack of CD56 and CD117. The BM biopsy exhibited nodular interstitial lymphoid involvement and scattered plasma cells. Splenic marginal zone lymphoma with plasmacytic differentiation and villous lymphocytes was diagnosed. **Discussion:** Plasmacytic differentiation may occur in almost all low-grade B-cell lymphoproliferative disorders, and the diagnosis relies on the characterization of the lymphoid component by clinical, morphologic, phenotypic, cytogenetic, and molecular features. SMZL may show plasmacytic differentiation with monoclonal serum gammopathy and plasma cell proliferation in BM. Moreover, it is strongly suggested that lymphoma cells and plasma cells originate from the same clone, and it is also indicated that circulating lymphocytes, as well as plasma cells, could produce IgG monoclonal protein. Plasmacytic differentiation may occur in almost all low-grade B-cell lymphoproliferative disorders, although it varies from being very uncommon as in mantle cell lymphomas to uniformly present as in lymphoplasmacytic lymphoma. It may be also challenging to distinguish between myeloma and lymphomas with marked plasmacytic differentiation.

261 LINFOMA EXTRANODAL DE CÉLULAS T NATURAL KILLER DO TIPO NASAL: RELATO DE CASO

Cruz AO, Belagamba GN, Ferrari N, Cliquet DB, Assis JR, Gonalves MA, Vecina AC, D'avila VLNB, Navarro E, Cliquet MG

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

Introdução: O linfoma extranodal de células T *natural killer* tipo nasal (LNKTN) é um tumor raro do tipo não Hodgkin que representa 0,44% dos linfomas extranodais. Apresenta maior frequência em países asiáticos e na América Latina, com predomínio em homens na quinta década de vida. **Objetivo**: Apresentar relato de caso clínico de doença rara e sua correlação com a literatura científica existente. **Material e métodos**: Relato de caso de paciente acompanhada pelos autores. **Relato de caso**: Paciente do sexo feminino, 64 anos, branca, chega ao serviço de urgência com quadro de insuficiência respiratória por obstrução nasal e edema periorbital bilateral. Havia um ano e quatro meses apresentara quadros de alergia respiratória, coriza hialina e dor facial leve, de início súbito e intermitente. Seguiu acompanhamento para rinite alérgica, apresentou-se refratária ao tratamento. Após um ano, evoluiu com aumento da dor facial, desconforto respiratório e obstrução nasal. O serviço de otorrinolaringologia identificou em tomografia de seios da face extenso material hipodenso em seio maxilar direito e em meatos médio e nasal, com bolhas gasosas de permeio sugestivo de processo inflamatório, com expansão para células etmoidais e para seios frontais e esfenoidais, além do plano gorduroso subcutâneo pré-orbital direito. Foi submetida a sinusectomia maxilar, com análise do material que revelou em imuno-histoquímica linfoma não Hodgkin de células T NK, com alto índice proliferativo (KI-67 = 90%) e imunoexpressão do vírus Epstein-Barr (EBV). Evoluiu com quadro de insuficiência respiratória, necessitou de uso de oxigenoterapia para alívio dos sintomas, com cefaleia intensa e edema periorbital 4/4+ doloroso à palpação e impossibilidade de abertura ocular, congestão nasal completa bilateral e epistaxe esporádicos. Feita quimioterapia, paciente evoluiu a óbito por infecção pulmonar durante período de neutropenia. **Discussão**: LNKTN tem apresentação clínica infiltrativa e destrutiva, localização médio-facial e acometimento da cavidade nasal, áreas paranasais e trato aerodigestivo alto em mais de 80% dos casos. Os sintomas iniciais costumam ser obstrução, secreção nasal e epistaxe, indistinguíveis de sinusopatias. Com a evolução do tumor, nota-se extensão locorregional, frequente invasão da órbita e base do crânio, edema, necrose, destruição de estruturas adjacentes, além de possível disseminação. A presença do Epstein-Barr é frequente nos casos de LNKTN, entretanto seu mecanismo de ação não foi bem definido. A biópsia no paciente acometido pelo LNKTN deve ser indicada para o diagnóstico histopatológico de forma precoce e definição do grau de invasão da doença; 95% dos casos expressam positividade para CD2, CD3 citoplasmático, CD56 e grânulos citotóxicos. Diversas modalidades de tratamento são propostas para o LNKTN, com pouca literatura proveniente de análises retrospectivas em razão da raridade da doença. Rotineiramente indica-se o uso da terapia combinada (quimioterapia associada à radioterapia). **Conclusão**: Apesar de raro, o LNKTN deve ser considerado como diagnóstico diferencial dos tumores de região nasal, necessita de cuidado e avaliação interdisciplinar sempre na suspeita em casos de rinossinusites de repetição e refratárias ao tratamento para diagnóstico e intervenção precoces.

262 GLOMERULONEFRITE MEMBRANOPOLIFERATIVA EM PACIENTE COM LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

Mesquita CA, Valviesse VRGA, Ribeiro SDM, Silva FM, Goveia LMC, Pimenta G, Fernandes B, Dalfeor R, Milito CB, Portugal RD

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

Objetivo: Relatar uma rara associação entre linfoma de células do manto e glomerulonefrite membranoproliferativa paraneoplásica. **Material e métodos**: Relato de caso por revisão de prontuário físico e eletrônico e revisão da literatura. **Relato de caso**: Paciente de 62 anos, sexo masculino, com história de dois meses de evolução com edema de membros inferiores, perda ponderal superior a 10% do peso corpóreo, linfadenomegalias cervicais, paratraqueais e leucocitose à custa de linfócitos. Na hematoscopia, foi observado predomínio de linfócitos maduros em sangue periférico. Feita biópsia de linfonodo cervical que foi diagnóstica para linfoma de células do manto com positividade para CD20, CD5, ciclina D1 e SOX11 e KI-67 de 10%. A biópsia de medula óssea evidenciou infiltração linfomatosa (15% da celularidade) por linfoma de células do manto, com o mesmo perfil de marcadores observados no linfonodo. Foi calculado escore de risco prognóstico específico (MIPI) e encontrado resultado de 8,8 (alto risco). Na investigação da síndrome edemigênica, foi diagnosticada síndrome nefrótica (proteinúria de 24 horas: 6,59 g) com evolução para insuficiência renal com necessidade dialítica. Feita biópsia renal com o diagnóstico de glomerulonefrite membranoproliferativa imunomediada em fase inicial, com evidência pelo histopatológico de etiologia paraneoplásica e ausência de infiltração linfomatosa renal. O paciente foi tratado com o esquema de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) com resposta parcial e posteriormente recebeu tratamento com citarabina em altas doses (com ajuste para a função renal), com significativa redução das linfonodomegalias e da linfocitose. O paciente encontra-se ainda em tratamento quimioterápico e com melhoria progressiva da função renal. **Discussão**: O linfoma de células do manto é um linfoma não Hodgkin B que corresponde a aproximadamente 4% de todos os linfomas. Há casos relatados sobre a associação desse linfoma

com infiltração renal e/ou glomerulonefrite paraneoplásica, entretanto essa apresentação é considerada rara. A glomerulonefrite membranoproliferativa em pacientes com linfoma não Hodgkin é uma das causas de lesão renal aguda. O início da quimioterapia e obtenção de remissão parcial do linfoma está relacionado à diminuição dos sinais da glomeruronefrite, bem como melhoria na função renal. **Conclusão**: A glomerulonefrite membranoproliferativa associa-se à lesão renal aguda com necessidade de terapia dialítica em pacientes com linfoma de células do manto. A biópsia renal é fundamental para esse diagnóstico. O tratamento quimioterápico do linfoma com resposta ao menos parcial está associado com a recuperação da função renal.

263 PLASMABLASTIC LYMPHOMA WITH DIFFERENT MANAGEMENT – CASE REPORT

Ikoma-Colturato MRV, Santos JS, Silva GF, Bertollucci CM, Conti JE, Penitenti M, Souza MP, Colturato VAR

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brazil

Introduction: Plasmablastic lymphoma (PBL) is a rare, mature B-cell neoplasm that usually affects immunocompromised hosts, usually related to HIV infection. PBL is an aggressive disease with poor prognosis, even in immunocompetent hosts, and therapy usually includes cytotoxic agents. **Case report:** A 32-year-old man was referred to our bone marrow transplantation center, diagnosed three years earlier with PBL. At the beginning, he presented a tumor mass on the scalp as well as lymph node enlargement in the armpits, fever and weight loss. Computed tomography scans of thorax and abdomen showed multiple osteolytic lesions as well as mediastinal and periaortic lymph nodes' enlargement. Concomitantly, he was diagnosed with an HIV infection. There was no involvement of the bone marrow in trephine biopsy. The histopathology of the scalp tumor showed a diffuse large lymphoid cell infiltration, morphologically similar to plasma cells, with a high mitotic index. The immunohistochemical test showed a B-cell lymphoma expressing plasma cell marker CD138, MUM 1, kappa light chain and Ki-67 in 55%; and it was negative for CD10, CD15, CD20, CD79a and Lambda light chain. He received 3 cycles of COP and sequentially 6 cycles of CHOP chemotherapy but did not achieve clinical remission. At the same time, he started using antiretroviral drugs. He underwent salvage chemotherapy with the ICE protocol and was referred for evaluation of HSCT. He presented a mass of soft tissue in the scalp with an extensive osteolytic lesion in the skull; in addition, numerous lytic lesions in several bones were observed in computed tomography of the abdomen, thorax and pelvis. The bone marrow was not involved in the neoplasia. HIV viral load was undetectable and CD4+ was 228/mL. Immunophenotype by flow cytometry of cranial lesion detected 84.5% of large plasma cells expressing CD10, CD38weak, CD45, CD43+/CD45RA+/CD79a+ (50%), CD56+ (23%), CD81+ (56%), CD138+, cyKappa+ (86%), cyLambda+ (12%), β2-mmicroglobulin+ (30%). Negative markers: CD19, CD20, CD27, CD28, CD79b, CD117. He was treated with radiotherapy in the scalp (36Gy). He has undergone an autologous HCST 3 months ago and is clinically stable. The conditioning regimen was BEAM and he received 2.7 x 10^6 CD34+ cells/kg. **Discussion:** Although PBL has a poor prognosis, maybe the therapeutic intensification with HSCT can improve the outcome of these patients. But it is very difficult to evaluate the real benefit of HSCT in these cases, because of the rarity of this disease.

264 LINFOMA MALT GÁSTRICO COM INVASÃO DE VIA BILIAR: RELATO DE CASO

Costa IR[a], Algazal Y[a], Tavares DT[a], Nishimoto AR[a,b], Rodrigues ER[a,b], Bressa RC[a,b], Bressa JAN[a,b]

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

[b] *Hospital Regional de Presidente Prudente (HRPP), Presidente Prudente, SP, Brasil*

Introdução: O linfoma MALT gástrico (linfoma de tecido linfoide associado a mucosa) se encaixa no grupo dos linfomas não Hodgkin (LNH), associado em 90% dos casos com a infecção por *Helicobacter pylori*, mas também pode surgir devido a processos autoimunes gerados por expressões genéticas errôneas e anormais, as quais levam a um estado avançado da doença. Corresponde a 5% dos LNH, os quais representam apenas 3% das neoplasias de trato gastrointestinal (TGI). Dentro dos linfomas do TGI, mais de 50% correspondem ao tipo MALT, o estômago é o lugar com maior incidência (85% a 95%). Complicações como disseminação para regiões periampulares e cabeça de pâncreas levam a uma obstrução de via biliar, comprometem a passagem da bile para dentro duodeno. Essa obstrução associada à neoplasia gástrica e presença de *H. pylori* eleva a complexidade do quadro clínico, é importante a drenagem biliar associada ao uso de rituximabe, que gera a necessidade de intervenção cirúrgica, o que não é muito relatado na literatura. **Relato de caso**: LAS, 60 anos, masculino, com quadro de dor epigástrica havia dois meses, do tipo queimação, associado a vômitos, diarreia, inapetência, fadiga e febre. Evolui em poucos dias com icterícia, colúria e acolia fecal. Ao exame físico, presença de massa palpável em região epigástrica. Tomografia de abdômen: pâncreas com aparente lesão expansiva de contornos mal definidos na porção cefálica, associado a discreta atrofia do restante do parênquima pancreático e leve dilatação do ducto de Wirsung, além de acentuada dilatação das vias biliares intra e extra-heáticas a montante, mostrou vesícula biliar hiperestendida. Endoscopia digestiva com monilíase esofágica, hérnia de hiato com lesão ulcerada e infiltrativa. Biópsia constatou linfoma bem diferenciado de pequenas células B, linfoma MALT. Medula óssea comprometida, caracterizou estádio Ann-Harbor IVB E. Fez drenagem das vias biliares e esquema quimioterápico R-CHOP, evoluiu com melhoria clínica e diminuição da massa tumoral, mas após quinto ciclo cursou com sepse de foco abdominal e óbito. **Discussão**: Linfomas não Hodgkin que apresentam icterícia obstrutiva são extremamente raros, a ocupação peri-hilar é ainda mais incomum. O linfoma MALT pode ocorrer em qualquer região do estômago, é mais comum na parede posterior e ao longo da pequena curvatura do antro e corpo gástricos. O quadro clínico é bastante inespecífico, a dor epigástrica é o sintoma mais comum (50% a 80% dos casos), tem como característica uma melhoria pós-uso de antiácidos. Náuseas, anorexia e fraqueza também são habituais, assim como a perda de peso (em mais da metade dos casos). De acordo com a literatura, a remissão desse tipo de câncer pode ser feita a partir do tratamento conservador, que usa monoquimioterapia ou quimioterapia associada ao tratamento anti-*H. pylori*. Na última década a imunoterapia tem ganhado espaço devido ao sucesso na remissão de LNH de células B. O paciente apresentou melhoria em relação ao quadro clínico inicial, o que favoreceu um prognóstico de sucesso terapêutico. **Conclusão**: O linfoma MALT gástrico com invasão de pâncreas e acometimento de via biliar não tem um consenso de etiologia, fisiopatologia, prognóstico e terapêutica. Relatar casos pouco frequentes pode auxiliar no manejo da doença. Por fim, salienta-se que o acometimento de regiões perigástricas, como pâncreas e ductos biliares, implica uma abordagem terapêutica mais agressiva.

265 LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B PRIMÁRIO ESPLÊNICO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Machado PPF, Silva AAA, Nogueira MVS, Arce IL, Vicari P, Olcese APD

Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público do Estado de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O acometimento esplênico pode ocorrer em cerca de 50% dos pacientes com linfoma de Hodgkin (LH) e um terço dos linfomas não Hodgkin (LNH) em algum momento da doença. Entretanto, raramente o baço é o sítio primário desses. Linfoma primário esplênico (LPE) ocorre em menos de 1% dos LNH e sua escassa sintomatologia retarda seu diagnóstico. **Objetivo**: Relatar e discutir um caso de LNH primário esplênico. **Relato de caso**: Mulher, 32 anos, hígida, procurou atendimento com queixa inespecífica de esclera esverdeada havia dois anos. Apresentava VHS discretamente elevado e outros exames laboratoriais sem alterações. Ultrassom (USG) abdominal para investigação constatou volumosa imagem nodular sólida hipoecoide de 5,9 x 4,6 cm no baço. Submetida a esplenectomia diagnóstica, cujo anatomopatológico com imuno-histoquímica diagnosticou linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). A biópsia de medula óssea excluiu infiltração neoplásica. Tomografias (TC) e o PET-CT evidenciaram doença limitada apenas ao baço. Proposta quimioterapia com seis ciclos de R-CHOP. **Discussão**: LPE são neoplasias raras e o LDGCB representa 1/3 de todos os casos descritos. Diferentemente do presente relato,

acomete indivíduos entre a sexta e sétima década de vida e os pacientes podem ser desde assintomáticos com esplenomegalia isolada ou esplenomegalia associada a citopenias até dor abdominal secundária a esplenomegalia. Anemia com aumento de VHS e DHL é a alteração laboratorial mais comum encontrada. Usualmente o LDGCB primário do baço, assim como na paciente descrita, apresenta-se como massa única, ocupa mais de 50% do órgão, porém esse achado não é específico de LPE. Acometimento da medula óssea é visto em menos de 10% dos casos. Punção por agulha fina, guiada por USG e *core-biopsy*, pode ser útil, porém a esplenectomia diagnóstica é o método de escolha, visto que também tem função terapêutica no LPE. O diagnóstico precoce é fundamental e tem sido cada vez mais facilitado com o avanço dos exames radiológicos disponíveis. O USG e TC são tradicionalmente usados para detectar lesões esplênicas, porém o 18F-FDG PET/CT tem sensibilidade de até 100% para detectar o envolvimento esplênico por linfoma, além de ter acurácia elevada também para o estadiamento e a reavaliação de resposta terapêutica. O tratamento de escolha para o LPE estágio I, como neste relato, é a esplenectomia. A cirurgia precoce reduz o risco de disseminação neoplásica a partir do órgão primário e da recidiva local. Existem poucos estudos sobre quimioterapia adjuvante nesse grupo de pacientes que esclareçam a necessidade de tal terapia. Assim, é adotada racionalmente a mesma estratégia usada para pacientes pós-esplenectomia com estágio II ou III, que consiste em pelo menos quatro ciclos de CHOP associado ao rituximabe. A sobrevida média de LDGCB primário de baço na era pós-rituximabe é de 11 anos. Radioterapia esplênica é reservada para casos inoperáveis. **Conclusão**: Apesar de o LPE ser pouco descrito na literatura, com o maior acesso da população aos exames de imagem, associado ao refinamento na qualidade desses, essa patologia é cada vez mais reconhecida na prática clínica. O diagnóstico precoce é fundamental para obter a cura. Em relação ao LDGCB primário do baço, mais estudos são necessários para definir a melhor abordagem terapêutica nos casos de doença limitada ao baço.

266 LINFOMA DE CÉLULAS B DE ALTO GRAU: RELATO DE CASO

Moura HC[a], Santos IMF[a], Chaer LN[a], Dantas VECB[a], Aroucha AQSM[a], Costa MFH[a,b,c]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), 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: Os linfomas de células B de alto grau foram recentemente incluídos como uma nova categoria na revisão feita pela Organização Mundial de Saúde em 2016. Essa entidade é separada de linfomas difusos de grandes células B (DLBCLs), representa um espectro diferente de doenças e com achados moleculares de importância clínica, que são os rearranjos com translocações que envolvem MYC e BCL2 e/ou BCL6. Esse linfoma, que ocorre em menos de 10% de casos de DLBCLs, são chamados de linfoma *double-hit* ou *triple-hit*, se os dois ou três rearranjos gênicos estão presentes, respectivamente. A hibridização fluorescente *in situ* (Fish) pode ser necessária para identificação desse linfoma e possibilita reclassificar um subgrupo que tem achados intermediários entre DLBCLs e Burkitt. Pacientes com *double-hit* apresentam um prognóstico ruim, quando tratados com quimioterapia padrão, e têm risco aumentado de envolvimento de sistema nervoso central. Por isso é de extrema importância identificar esses pacientes, para que possam se beneficiar de regimes quimioterápicos mais agressivos. **Relato de caso**: Paciente de sexo feminino, 51 anos, com história de linfonodomegalias axilar esquerda e retroauriculares durante um ano e febre 10 dias antes de início de investigação do quadro. No exame físico da admissão no serviço, apresentava linfonodomegalias submandibulares, retroauriculares, cervicais e axilares. Exames admissionais evidenciavam anemia normocítica e normocrômica e DHL elevado. As sorologias virais foram negativas. Tomografias de regiões cervicais, tórax e abdome confirmaram linfonodomegalias cervicais, axilares, retroperitoneais e ilíacas, além de esplenomegalia. Feita biópsia de linfonodo axilar que confirmou diagnóstico de DLBCL e imuno-histoquímica concluiu imunofenótipo de centro germinativo com expressão de BCL-2 e a biópsia de medula óssea não apresentava infiltração neoplásica (estadiamento Ann Habor III B). Optou-se por iniciar quimioterapia R-CHOP e, após dois ciclos, avaliada presença de protrusão ocular e lesão dolorosa, edemaciada e hiperemiada em orofaringe que foi biopsiada. Feita ressonância de crânio, que constatou processo tecidual blastomatoso em maxila direita de aspecto infiltrativo e calota craniana com atenuação heterogênea e áreas de hipersinal, pode representar envolvimento secundário. Não havia processo expansivo intracraniano. Como paciente claramente refratária ao primeiro esquema, decidiu-se iniciar R-ICE, chegou a fazer o primeiro ciclo. O laudo histopatológico de lesão em cavidade oral evidenciou HGBL, exibiu características morfológicas e imuno-histoquímicas intermediárias entre DLBCL e linfoma de Burkitt. A imuno-histoquímica desse material foi CD 20, BCL2, BCL6 e KI67 de valor 90%, confirmou impressão de biópsia. Diante desse resultado, decidiu-se fazer esquema IVAC com rituximabe. **Discussão e conclusão:** A importância de identificar esse subtipo de linfoma se dá porque a combinação de MYC e BCL-2 induz a progressão do linfoma e resistência à quimioterapia. Múltiplos estudos que envolvem DLBCL confirmam que essa combinação de expressões é associada a mau prognóstico. Por isso, relatar casos desse tipo e seus esquemas quimioterápicos é importante diante da necessidade de estabelecer correto diagnóstico e poder avaliar melhores combinações de agentes com alvos contra MYC e/ou BCL-2.

267 LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B COM EXTENSO ACOMETIMENTO ÓSSEO

Chaer LN, Moura HC, Santos IMF, Aroucha AQSM, Costa MFH

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Objetivo: Descrever caso clínico de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, com forma rara de apresentação clínica inicial. **Relato de caso**: Paciente, 26 anos, sexo feminino, com história de lombalgia havia cinco meses e perda progressiva da força muscular dos membros inferiores. Fez ressonância magnética de coluna toracolombar, que evidenciou fratura e colabamento de T8 e presença de lesão expansiva extra-axial que ocupava o forame neural esquerdo de T7-T8, com realce pós-contraste com compressão medular e deslocamento. Submetida a cirurgia de ressecção parcial de tumor extramedular, costotransversectomia, corpectomia de T8, implante de *cage*, descompressão medular e artrodese de T5-T11. Biópsia de tumor vertebral: linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB) centro germinativo. Imuno-histoquímica: Ki67%: 70%; com CD20 positivo e dupla expressão para BCL2 BCL6. Encaminhada para o ambulatório de hematologia, no qual foi solicitada tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) com o uso de fluorodesoxiglicose (FDG), marcada com flúor 18 (18F), que mostrou sinais de extenso comprometimento torácico posterior (predominantemente à esquerda, linfonodo paratraqueal esquerdo e baço por doença linfoproliferativa). Instituída quimioterapia com esquema usual R-CHOP (rituximabe, doxorrubicina, vincristina e prednisona), paciente fez o quinto ciclo de quimioterapia, apresentou discreta melhoria clínica. **Discussão**: O LNHDGCB é o subtipo mais comum de LNH, representa 25% a 30% de todos os linfomas, tende a ser agressivo e frequentemente envolve sítios extranodais. O linfoma ósseo primário representa 3% a 5% de todas as neoplasias ósseas primárias e 5% de todos os LNH extranodais. Pacientes de todas as idades podem ser afetados, a maioria dos casos ocorre na faixa de 50 a 70 anos, é mais comum no sexo masculino. A dor óssea localizada é a apresentação mais comum, mas uma minoria dos pacientes apresenta inicialmente massa palpável, fratura patológica ou comprometimento neurológico. A compressão da medula espinhal é relatada em até 10% dos pacientes com linfoma não Hodgkin, que frequentemente apresentam uma forma agressiva da doença. Embora a RNM seja um bom exame para visualizar a medula espinhal e útil para avaliar distúrbios mecânicos, pode avaliar a extensão da invasão tumoral e compressão ou deslocamento medular, a tomografia por emissão de pósitrons PET/CT provou ser o melhor exame de imagem para estadiamento de rotina e acompanhamento na maioria dos subtipos de LNH, particularmente aqueles que exibem avidez acentuada de 18F-FDG. O tratamento para LNH com acometimento ósseo é uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia. **Conclusão**: Embora o LNH primário da coluna vertebral seja uma doença muito rara, os médicos devem levá-lo em consideração no diagnóstico diferencial de pacientes com dor na coluna ou compressão medular.

268 LINFOMA PLASMABLÁSTICO COM ACOMETIMENTO DE MÚLTIPLAS SEROSAS

Feres CCP, Brisolla HRGB, Rocha JDA, Bovolenta VDA, Bucci KB, Rogerio DB, Filho LJM, Bezerra A, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brazil

Introdução: O diagnóstico diferencial das neoplasias de células plasmocitárias jovens costuma ser complexo, dada a sobreposição de características morfológicas e imunofenotípicas das células plasmablásticas entre alguns subtipos de linfomas e mieloma. **Objetivo**: Relatar a investigação e os possíveis diagnósticos diferenciais de um linfoma plasmablástico com apresentação atípica da doença. **Relato de caso**: Paciente feminina, 89 anos, com antecedente pessoal de adenocarcinoma de reto tratado com radioterapia e ressecção cirúrgica em 2003, deu entrada no hospital com quadro confusional e diarreia havia três dias. Foi submetida a tomografia de abdome, que evidenciou lesão sugestiva de carcinomatose peritonial, foi feita biópsia local com resultado de neoplasia de células plasmocitárias com características morfológicas e imunofenotípicas de plasmócitos jovens discrásicos, com marcadores de células B ausentes. O PET CT mostrou captação em linfonodos cervicais, mediastinais e em medula óssea. As sorologias eram negativas, havia anemia normocítica, sem alteração nas outras séries, aumento de desidrogenase láctica e de beta 2 microglobulina, eletroforese de proteínas séricas com discreto pico em gamaglobulinas, imunofixação sérica e urinária positivas para IgG kappa. Feito estudo medular em crista ilíaca que evidenciou população de 1,31% de plasmócitos anômalos, sem outros achados relevantes. Durante a internação, evoluiu com congestão pulmonar e, após toracocentese diagnóstica, foram identificadas células plasmocitárias com as mesmas características das células peritoneais bilateralmente. A análise imuno-histoquímica das amostras foi negativa para EBV e HHV-8, foi feita a hipótese diagnóstica de linfoma plasmablástico com apresentação anômala e de mieloma múltiplo extraósseo. **Discussão**: O linfoma plasmablástico é considerado um subtipo do linfoma difuso de grandes células B, de difícil diagnóstico e associado a infecção por HIV e EBV, porém em indivíduos idosos o linfoma plasmablástico pode ocorrer sem associação com infecção viral. Nesse contexto, o quadro clínico pode ser atípico e com acometimento de locais não usuais, tornar o diagnóstico ainda mais complexo. Na análise citomorfológica há um padrão de plasmócitos grandes, com citoplasma abundante, núcleo oval e com imunofenótipo semelhante ao de neoplasia de células plasmocitárias, porém com marcadores de células B negativos, alto índice de proliferação e expressão do MYC. Os principais diagnósticos diferenciais incluem o linfoma primário de efusão e o mieloma múltiplo. O linfoma primário de efusão é caracteristicamente associado à positividade do HHV-8 na imuno -histoquímica, porém a diferenciação entre linfoma plasmablástico e mieloma múltiplo pode ser arbitrária em alguns casos. O prognóstico é reservado, dada a agressividade da doença, e não há na literatura um protocolo-padrão de tratamento. **Conclusão**: O linfoma plasmablástico é uma doença rara, agressiva e que pode ter apresentação clínica distinta, sobretudo em indivíduos idosos e com sorologias negativas. A investigação diagnóstica é extensa e exige uma avaliação minuciosa das características clínicas e laboratoriais do paciente, associada às características citomorfológicas, imuno-histoquímicas e imunofenotípicas dos tecidos acometidos.

269 APRESENTAÇÃO CLÍNICA E EVOLUÇÃO DOS EPISÓDIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES COM NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS NA ERA DA ANTIBIOTICOTERAPIA DE AMPLO ESPECTRO E MULTIRRESISTÊNCIA: ANÁLISE DA POPULAÇÃO ATENDIDA NA UNIDADE DE EMERGÊNCIA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Costa JB, Yamaguti-Hayakawa GG, Paula EV, Duarte BKL

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

Introdução: A neutropenia febril (NF) é uma das formas mais graves de toxicidade associada ao tratamento quimioterápico das neoplasias linfoproliferativas. Sua incidência e gravidade, porém, têm se modificado ao longo do tempo como reflexo a) da melhoria dos cuidados de apoio, b) do reconhecimento e tratamento mais precoces, c) do surgimento de antibioticoterapia de maior espectro e da emergência de microrganismos multirresistentes. Nessa nova realidade ainda não existe uma caracterização adequada da apresentação e evolução dos episódios de NF nesses pacientes, razão do presente estudo. **Material e métodos**: Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de linfomas em tratamento quimioterápico ambulatorial, admitidos na unidade de emergência do Hospital de Clínicas da Unicamp, com NF, de 2015-2017. A coleta de dados foi feita retrospectivamente, por meio de revisão de prontuários e do sistema informatizado de resultados de exames laboratoriais do hospital. **Resultados**: Foram identificados 35 episódios de NF atendidos no HC da Unicamp no período. Dos episódios de neutropenia febril, 65,7% foram classificados como alto risco pelo MASCC. Com relação ao foco, 40% dos pacientes apresentavam sintomas respiratórios, 25,7% sintomas abdominais, 11,4% mucosite e 2,8% sintomas urinários. Com relação ao isolamento de microrganismos, 25,7% tiveram culturas positivas, o microrganismo mais comum é a bactéria *E. coli*. A média de tempo até administração da primeira dose de antibiótico foi de 176 minutos. Dos pacientes internados 31,4% evoluíram com necessidade de internação em UTI ou ventilação mecânica e 20% foram a óbito. Na regressão logística univariada, o escore de MASCC e o isolamento de microrganismos em cultura se correlacionaram com óbito e necessidade de UTI/ventilação mecânica. Contrariamente ao atualmente estabelecido, porém, na nossa casuística, o ponto de corte ideal do escore de MASCC para predição de mortalidade foi 19. O lactato foi outra variável que se correlacionou com a mortalidade, mas não com necessidade de UTI/ventilação mecânica. Nenhuma dessas variáveis, porém, se manteve como prognóstica na análise multivariada. **Discussão**: Esta análise retrospectiva de uma coorte de NF que reflete o padrão atual de diagnóstico e tratamento dessa complicação não mostra uma apresentação clínica e um perfil microbiológico históricos. O escore de MASCC se mantém como importante preditor de gravidade, embora biomarcadores mais recentemente validados no cenário de sepse, como lactato, também pareçam ser úteis. Não foi observada uma prevalência expressiva de microrganismos multirresistentes, o que, junto com a melhoria nos cuidados de apoio e antibioticoterapia, resultou numa mortalidade inferior ao historicamente observado. Os achados devem ser interpretados com cautela diante do tamanho reduzido da amostra, sua natureza retrospectiva e o fato de os pacientes terem sido selecionados a partir da procura de atendimento em pronto-socorro. **Conclusão**: Nesta casuística, as características clínico-microbiológicas da NF são comparáveis ao historicamente observado. O MASCC se mantém como variável prognóstica, porém melhorias no diagnóstico e apoio podem justificar a adoção de diferentes pontos de cortes e a incorporação de outras variáveis, como o lactato.

270 USO DO BRENTUXIMAB EM LINFOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO DE GRANDES CELULAS T ANAPLÁSICO

Nucci FM, Carlos JCS, Araujo ACA, Reis BCC, Claudio IG, Baptista RLR, Araujo RC

Oncologia D'Or, Brasil

Introdução: O linfoma cutâneo primário de grandes células T anaplásico é raro e a sua incidência exata não é conhecida, faz parte do grupo de doenças linfoproliferativas cutâneas CD30-positivas. Caracterizado por nódulos solitários ou agrupados que crescem ao longo de semanas a meses, pode haver disseminação extracutânea, principalmente para linfonodos regionais. Recorrências são comuns e mais da metade dos pacientes recairá dentro de cinco anos. O manejo é amplamente dependente da extensão da doença, o brentuximab vedotin (BV) é uma opção aceitável para a terapia sistêmica. **Objetivo**: Relatar um caso clínico que justifica o uso de BV após falha de um regime quimioterápico anterior. **Relato de caso**: Paciente de 29 anos, portadora de hipotireoidismo, havia dois meses iniciara quadro de nódulos em regiões subcutâneas de face, braços e pernas. Exames laboratoriais evidenciaram apenas anemia. USG de abdome sem alterações. Sorologias de hepatite, HTLV e HIV negativas. PET-CT com captação na região do braço (SUV 1,8). Feita biópsia da lesão, que foi sugestiva de neoplasia de células histiocitoides. Imuno-histoquímica com anti-CD30, anti-CD45 LCA, anti-CD1 e anti-PTNS100 positivos, sugestiva de linfoma anaplásico de grandes células T (lesão primária). Surgiram novas lesões subcutâneas em antebraço esquerdo e perna direita e devido à progressão das lesões optou-se por quimioterapia sistêmica. Fez oito ciclos de R-CHOP, regrediram todas as lesões, considerou-se resposta completa. Porém, após nove meses a paciente re-

tornou com novas lesões cutâneas, PET-CT captou em região subcutânea linfonodos cervicais. Prescrito BV, já que indicado após falha de pelo menos um regime de quimioterapia, com aplicação a cada três semanas, evolui com desaparecimento das lesões e linfonodos por completo após três ciclos. Foi avaliada para transplante autólogo de medula óssea, mas por literatura insuficiente e estudo Alcanza que mostrava a atividade do BV, optamos por mantê-la até 16 ciclos. No momento, assintomática. **Discussão**: Os tratamentos mais frequentes são a excisão cirúrgica e a radioterapia com feixe. Para pacientes que necessitam de terapia sistêmica, sugere-se o tratamento inicial com metotrexato oral, pois tem uma taxa de resposta razoável e perfil de toxicidade favorável. A *Food and Drug Administration* (FDA) concedeu em 2017 aprovação regular ao BV para o tratamento de pacientes adultos com linfoma cutâneo anaplásico de grandes células, com ciclos a cada três semanas até um máximo de 16, progressão da doença ou toxicidade inaceitável. No estudo Alcanza, que compara o uso do BV com outra quimioterapia escolhida pelo médico, a taxa de RC também foi superior (p = 0,007) no braço do BV *versus* o braço de escolha do médico, 16% (IC95%: 8%, 27%) *versus* 2% (IC95%: 0,8%), além de uma melhoria na sobrevida livre de progressão (PFS), a PFS mediana foi de 17 meses no braço da BV em comparação com quatro meses no braço de escolha do médico. Outro relato de caso publicado recentemente sobre o uso de BV usou por apenas três ciclos, alcançou uma remissão completa. A monoterapia com BV mostrou boas taxas de resposta para casos de linfoma anaplásico de grandes células refratário e recidivado, mas apenas alguns relatos de casos estão disponíveis para linfoma cutâneo primário anaplásico (LCPA). Relatamos o tratamento com BV de LCPA recidivado com uma resposta excelente.

271 LINFOMA NÃO HODGKIN EM PRÓSTATA: APRESENTAÇÃO CLÁSSICA DE DOENÇA RARA

Carlotto FM[a], Garcia AL[a], Schuh DC[a], Winter PC[a], Cruz RS[a], Jost TDA[a], Wolff T[a], Magalhães VDS[a], Menegussi WP[a], Schavinski C[a,b]

[a] *Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil*
[b] *Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil*

Objetivo: Relatar um caso raro, além de discutir brevemente os principais aspectos clínicos dessa incomum doença. **Material e métodos**: Análise retrospectiva de prontuário. **Resultados**: Paciente masculino, 63 anos, procurou serviço de urologia em 2015 devido a queixas urinárias compatíveis com hiperplasia prostática benigna. Após ressecção transuretral da próstata, o estudo anatomopatológico da peça evidenciou neoplasia de células redondas. Posterior análise com imuno-histoquímica concluiu, então, o diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B, CD20 positivo, subgrupo do tipo centro germinativo e índice proliferativo de 70%. Ainda em 2015, iniciou tratamento com quatro ciclos R-CHOP e radioterapia (36Gy em 20 frações). Segue, desde então, em acompanhamento oncológico com avaliação periódica de nódulo em parede abdominal e espessamento pleural evidenciados em tomografia computadorizada. **Discussão**: O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais frequente em homens no mundo, o adenocarcinoma é seu tipo histológico mais frequente. O linfoma primário de próstata é um subtipo raro dentre todas as neoplasias prostáticas (apenas 0,09% de todas as neoplasias prostáticas). Os linfomas representam neoplasias malignas que se originam de tecidos linfoides. Podem ser divididos em linfoma não Hodgkin (LNH) e linfoma de Hodgkin (LH). O LNH apresenta mais de 40 subtipos. Um desses subtipos mais frequentes é o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), que apresenta comportamento agressivo. Como características clínicas, os pacientes podem apresentar linfonodopatia indolor, com aumento geralmente assimétrico. Pode acometer sítios extranodais, é mais frequente no trato gastrointestinal. Há também manifestações sistêmicas, que incluem febre, sudorese noturna e perda ponderal. Alterações laboratoriais incluem anemia, trombocitopenia, leucopenia, hiperuricemia e DHL alta. O imunofenotipo de LDGCB pode ser confirmado por histoquímica ou citometria de fluxo, com expressão de antígenos CD19, CD20, CD22, CD79a e CD45. A expressão de CD30 (25%) está associada a prognóstico mais favorável. O sistema de Ann Arbor é o método de escolha no estadiamento desses pacientes, identifica os locais de envolvimento anatômico por linfoma e divide os pacientes em quatro categorias, segundo a extensão de disseminação da doença. Dessa forma, o presente caso é classificado como doença avançada estágio IV de Ann Harbor. Quanto ao prognóstico, usa-se o índice internacional para estratificação prognóstica, inclusive os seguintes fatores: idade superior a 60 anos, DHL elevado, performance status de 2 a 4, estágio Ann Arbor III ou IV e envolvimento de mais de um sítio extranodal. O tratamento curativo de escolha para pacientes idosos com doença avançada é o esquema R-CHOP, com sobrevida global de 70% em dois anos. **Conclusão**: O linfoma de próstata é uma patologia rara que deve ser incluída no diagnóstico diferencial, principalmente pela sua apresentação clínica semelhante a outras patologias prostáticas. Por muitas vezes ser um achado incidental durante o tratamento da hiperplasia prostática benigna, o emprego da anatomopatologia por meio da imuno-histoquímica é fundamental para diagnóstico e tratamento adequados.

272 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE DE ESQUEMA DE RESGATE DHAX EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NÃO HODGKIN NA SANTA CASA DE SÃO PAULO

Lopes MAVF, Leite LAC, Moraes MRM, Yamamoto PM, Purini MC, Brasil SAB

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Regimes que contêm platinam como DHAP e ICEm são usados seguidos de altas doses de quimioterapia para obter resposta completa em pacientes com linfomas refratários ou recidivados. Com a associação do anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe), tais respostas têm se aprofundado, com taxas de respostas superiores a 40%, porém apresentam maior incidência de mielossupressão severa, toxicidade renal e neuropatia periférica. Com o objetivo de reduzir efeitos adversos e manter a eficácia, avalia-se a substituição da cisplatina pela oxaliplatina (DHAX). Os efeitos tóxicos da oxaliplatina incluem neuropatia periférica, sintomas gastrointestinais e mielossupressão leve, entretanto não apresenta toxicidade renal. **Objetivo**: Avaliar a toxicidade e identificar eventos adversos nos paciente em uso do esquema de resgate DHAX. **Material e métodos**: Estudo observacional, prospectivo, de 12 pacientes diagnosticados com linfoma não Hodgkin em uso de esquema DHAX (associado ou não ao rituximabe). Dentre os pacientes, cinco tinham diagnóstico de linfoma do manto, um estava em 1ª linha de tratamento, dois em 2ª linha e dois em 3ª linha. Quatro pacientes tinham linfoma difuso de grandes células B, três deles em 2ª linha e um em 3ª linha de tratamento. Um paciente com diagnóstico de linfoma plasmoblástico nasal em 2ª linha, um com linfoma folicular em 4ª linha e um com linfoma de zona marginal em 3ª linha de tratamento. **Resultados**: Em relação a eventos adversos, apenas dois pacientes apresentaram atraso para fazer o próximo ciclo de quimioterapia devido a infecção de foco definido (infecção cutânea e de vias aéreas superiores). Três pacientes apresentaram neutropenia febril, um com neutropenia grau IV e dois com grau II. Metade dos pacientes concluiu todo o tratamento sem intercorrências. Dois pacientes evoluíram a óbito devido a complicações do uso de metotrexato em altas doses (esquema usado pela nossa equipe como terapia opcional para comprometimento secundário de sistema nervoso central). Em relação à nefrotoxicidade, considerada um dos principais problemas relacionados à cisplatina, não foi observada em qualquer paciente avaliado. Foram identificados três pacientes com quadro de hiperemese durante o tratamento. Sabendo da relação da oxaliplatina com neurotoxicidade, tivemos dificuldades na avaliação de neuropatia periférica em nossos pacientes devido à falta de recursos para exames específicos, porém nenhum paciente apresentou queixas neurológicas durante atendimento ambulatorial. Dos 12 pacientes avaliados, sete fizeram todo o tratamento em nível ambulatorial. Dos cinco pacientes que apresentaram internação hospitalar, três foram devido a comorbidades da própria doença de base já preexistente e os outros dois fizeram alguns ciclos internados e outros ambulatoriais, a depender de condições sociais e neutropenia no ciclo anterior. **Conclusão**: O esquema quimioterápico DHAX apresentou taxas toleráveis de toxicidade, com ausência de nefrotoxicidade. Tendo em vista que não há comprovação de superioridade entre esquemas de resgate para linfomas, o esquema DHAX passa a ser uma opção de tratamento desses pacientes e demonstrou ser um esquema seguro no nível ambulatorial, o que reduz custos com internação hospitalar. Alguns pacientes incluídos na análise ainda não concluíram o tratamento. Devido a isso, a avaliação de resposta ao tratamento ainda não pôde ser analisada neste estudo.

273 LINFOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO DE CÉLULAS CENTROFOLICULARES: UM RELATO DE CASO

Carlotto FM[a], Gelain AP[a], Reche CD[a], Pasqual HM[a], Winter PC[a], Cruz RS[a], Jost TDA[a], Wolff T[a], Menegussi WP[a], Alt L[a,b]

[a] *Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil*
[b] *Hospital de Caridade de Carazinho, Carazinho, RS, Brasil*

Objetivo: Relatar um caso de um linfoma cutâneo primário (LCP), além de discutir brevemente os principais aspectos clínicos dessa incomum doença. **Material e métodos**: Análise retrospectiva de prontuário. **Relato de caso**: Homem, 71 anos, apresentava lesões nodulares cutâneas na face e em membros inferiores havia dois anos, acompanhadas de pequeno desconforto local. Exames laboratoriais, raios x de tórax e ultrassonografia de abdome total não apresentaram alterações significativas. Biópsia de fragmento da pele da região temporal direita, feita em 2016 teve como resultado dermatite nodular granulomatosa. Em 2018, optou-se por fazer novamente uma biópsia, em razão da não melhoria do quadro. O resultado foi uma dermatite difusa superficial e profunda com predomínio de linfócitos e histiócitos. O estudo imuno-histoquímico foi compatível com linfoma de células centrofoliculares com expressão dos antígenos CD20, CD10, Bcl-2 e Ki-67. Estadiamento clínico Ann Harbor IV A. Iniciado tratamento com protocolo R-CHOP por seis meses. Paciente segue em tratamento quimioterápico. **Discussão**: O linfoma de células centrofoliculares é um subtipo de LCP do tipo não Hodgkin. Geralmente, apresenta-se mais na cabeça (no couro cabeludo e na região frontal) e no dorso, como pápulas, placas ou nódulos, com uma coloração que pode variar, gradativamente, de eritematosa a violácea. Em sua essência, é formado por centroblastos neoplásicos e centrócitos. Seu padrão de crescimento é variável entre folicular e/ou difuso, no padrão folicular à imuno-histoquímica apresentar-se-á como células neoplásicas positivas a CD20, a CD79a, a CD10 e a Bcl-6 e no padrão difuso é comum a CD10 ser negativa. Cerca de 40 dos linfomas não Hodgkin são de origem extranodal, a pele é o segundo local mais comum. A incidência anual do LCP é de aproximadamente 0,3 a 1/100.000 habitantes. O tratamento pode variar entre radioterapia, escolha mais comum, quimioterapia, quando as lesões já são muito extensas ou migraram para outros locais, ou excisão cirúrgica para lesões pequenas. Dentre os subtipos de LCP, o que apresenta um melhor prognóstico é o de padrão folicular, que pode chegar à sobrevida de 95 em cinco anos. **Conclusão**: É importante que essa patologia continue a ser estudada, principalmente porque apresenta um bom prognóstico quando é diagnosticada e é tratada devidamente, traz benefícios para os pacientes.

274 LINFOMA NÃO HODGKIN FOLICULAR CUTÂNEO: RELATO DE CASO

Brito AS, Botelho LFB, Costa LTF, Fernandes AS, Garcez PTL, Gomes BN, Medeiros FMT, Mendes LHP, Silva ICB, Vicente BDS

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

Objetivo: Relatar um caso de linfoma não Hodgkin folicular cutâneo em um paciente idoso, ocorrido no Centro Paraibano de Oncologia (CPO), em João Pessoa, Paraíba. **Material e métodos**: Estudo de caso do tipo observacional descritivo, feito a partir do seguimento clínico do paciente e da análise de resultados de exames laboratoriais documentados em prontuário. **Resultados**: RFU, masculino, 81 anos, buscou serviço do CPO, com diagnóstico de linfoma não Hodgkin diagnosticado em outubro de 2017. Referiu lesões cutâneas não dolorosas e pruriginosas havia dez anos, com resultado anatomopatológico de cisto sebáceo. Em outubro de 2017, fez biópsia de lesão de pele de tórax com diagnóstico de LNH folicular cutâneo e biópsia de lesão de sulco nasogeniano D com diagnóstico de carcinoma basocelular. Negou sintomas como febre, diarreia, perda de peso ou sudorese noturna. Ao exame físico: BEG, corado, acianótico, anictérico, LOTE. Sistema respiratório, cardiovascular e abdômen normais. Sem adenomegalias ou visceromegalias. A imuno-histoquímica da lesão revelou CD20 +, KI-67+ 60%, CD3 negativo, BCL-2: negativo; CD30: negativo. Foi iniciada fase de indução com quatro doses de MabThera (375 mg/m^2 semanalmente) e dose de manutenção a cada dois meses. **Discussão**: O linfoma não Hodgkin folicular é um tipo de neoplasia maligna das células B maduras, responsável por aproximadamente 29% dos linfomas dessas células, no Ocidente, com idade média de diagnóstico de 60 anos, compatível com a idade diagnóstica do paciente. O comprometimento extranodal é mais frequente nos linfomas não Hodgkin do que nos Hodgkin. O trato gastrointestinal e a medula óssea são os sítios mais comumente acometidos. A grande maioria dos pacientes costuma procurar assistência com queixa de linfadenopatias indolores, geralmente disseminadas, diferentemente do caso acima, em que o paciente não tinha adenomegalias nem sinais e sintomas. O linfoma folicular cutâneo primário trata-se de um linfoma cutâneo indolente e localizado, que, ao contrário do linfoma folicular sistêmico, tem alta chance de cura. O diagnóstico é feito por meio de biópsia excisional do linfonodo ou tecido lesado, nesse caso a pele, com subsequente análise morfológica e acréscimo de imunofenotipagem. Dois terços dos pacientes já se encontram em estágio III ou IV, devido a seu comportamento indolente levar à demora no diagnóstico da doença, diferentemente do paciente em estudo, que foi diagnosticado no estádio I, com melhor prognóstico. Como tratamento, optou-se pelo uso de MabThera (rituximabe) em dose de indução e manutenção, associado ao corticoide, compatível com os protocolos atuais, que ainda consideram associação de MabThera a ciclofosfamida, vincristina e prednisona, em alguns casos, como nos estádios III e IV, com resposta clínica de aproximadamente 90%. Porém, a recidiva é muito frequente nesses estádios, o transplante de células-tronco autólogas é uma opção. **Conclusão**: Observa-se neste caso, um paciente de 81 anos, idade de risco para LNH, com história de lesões anteriores, assintomático, com diagnóstico de linfoma folicular cutâneo, estádio I (bom prognóstico) definido por biópsia de lesão de tórax, destaca-se a importância da história clínica e do diagnóstico anatomopatológico para se propor prognóstico e instituir a terapêutica adequada.

275 AS DIFERENTES FACES DAS DOENÇAS ENVOLVENDO OS PLASMÓCITOS

Perazzio ADSB, Chauffaille ML

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: A presença de plasmócitos aumentados na medula óssea, associada à presença de pico monoclonal, deve ser analisada com cautela, uma vez que, apesar de o diagnóstico de mieloma múltiplo ser considerado com frequência, há outra entidade que se sobrepõe com alterações semelhantes, a macroglobulinemia de Waldestron (MW). A MW é doença linfoproliferativa classificação pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um linfoma linfoplasmocitário (LPL) com componente monoclonal IgM e pertencente à categoria de linfomas não Hodgkin B (LNH) com curso indolente. Representa 1%-2% de todos os LNH, com incidência de 4/1.000.000/ano. A média é de 73 anos e duas vezes mais comum em homens. A apresentação clínica é heterogênea, pode cursar com anemia, linfonodomegalia e esplenomegalia, sintomas de hiperviscosidade e neuropatia, devido à concentração do pico monoclonal. Não há rearranjo cromossômico específico. As deleções 6q e trissomia 4, associadas à trissomia 18, são frequentes, enquanto translocações que envolvem o gene da IGH são muito raras. A translocação t(11;14), recorrente em MM IgM, não ocorre em MW. O valor prognóstico dessas anormalidades ainda é controverso. Recentemente, a descoberta de mutações no MYD88 e CXCR4 nos paciente com MW tem contribuído para melhor entendimento dessa entidade. **Objetivo**: Relatar um caso de paciente diagnosticada com macroglobulinemia de Waldestron leucemizada. **Relato de caso**: Paciente feminino, 75 anos, com suspeita de mieloma múltiplo, apresentava: Hb: 8,5 g/dL, L: 10.150 [NS: 730, Ly: 4.050 (29% com características de linfoplasmócitos)], plaquetas: 279.000; componente monoclonal: 1,55 g/dL; Cai: 1,18 mmol/L; imunofixação sérica componente monoclonal IgM Lambda; IgM: 2.300 mg/dL, beta2 microglobulina: 5,8 mg/L, Kappa livre: 1,32 mg/dL, Lambda livres: 65,40 mg/dL, relação k/L: 0,02; mielograma: 4,8% de plasmócitos e 24% de linfócitos maduros, com morfologia linfoplasmocítica. Imunofenotipagem: plasmócitos clonais (6,5%) positivos para cadeia leve lambda (citop), CD45, CD38 (forte), CD27, CD19, CD20 (forte), CD22, FMC7, CD79b (forte) e IgM; presença de uma segunda população de linfócitos B anômalos (3%) positivos para cadeia leve lambda (citop), CD45, CD19, CD20 (forte), CD22, FMC-7, CD79b, IgM, IgD. Compatível com linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström. Cariótipo: 46,XX,t(11;18)?(q21;q21)[8]/46,XX[12]. **Discussão e conclusão**: A presença do pico monoclonal associado a plasmócitos clonais na medula óssea pode sugerir a possibilidade de mieloma múltiplo. Entretanto, a presença desse pico caracterizado como IgM, associada à presença de linfócitos clonais e células com ca-

características de linfoplasmócitos, deve alertar para a possibilidade de outro diagnóstico mais raro, como a MW. Nessa entidade, o tratamento e a abordagem são muito distintos do mieloma múltiplo. A grande maioria dos pacientes com MW não necessita de tratamento quando assintomáticos. No caso em questão, a paciente apresentava anemia com presença de linfoplasmócitos circulantes, o que caracterizava a macroglobulinemia de Waldestron leucemizada, com necessidade de instituição de tratamento imediato. Há necessidade de avaliação das células na medula óssea tanto no mielograma quanto na imunofenotipagem para melhor caracterizar o plasmócito e atentar para presença de células de características linfoplasmocíticas. Essa abordagem mais atenta pode diferenciar essas duas entidades, que apresentam aumento de plasmócitos e pico monoclonal.

276 APLICAÇÃO DOS CRITÉRIOS FLIPI 2 E GELF EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LINFOMA NÃO HODGKIN FOLICULAR

Sera GP, Cliquet DB, Cliquet MG

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

Objetivo: Classificar os pacientes com LF de acordo com os critérios FLIPI 2 e GELF. **Material e métodos**: Dados coletados a partir dos prontuários dos pacientes e pesquisa de bibliografia em bases de dados online. **Resultados**: Avaliamos 27 pacientes com diagnóstico de LF, 19 mulheres (70,3%) e oito homens (29,6%). A idade variou de 39 a 86 anos, com média de 63,59. Quanto ao grau do LF, apesar de seis laudos não terem fornecido essa classificação, observou-se que 12 casos são LF grau I/II, nove são LF grau III (quatro subtipo A e cinco subtipo B). Em relação ao estadiamento Ann Arbor, 16 pacientes apresentavam dados suficientes para que pudéssemos definir os estadiamentos. Com o uso do sistema de estadiamento de Ann Arbor, dois pacientes apresentavam-se em estádio I, um deles IA e o outro IE, dois pacientes em estádio II, um IIA e outro IIB, quatro pacientes Ann Arbor III, um IIIE, um IIIA e dois IIIB, e os demais oito pacientes Ann Arbor IV, dois IVA e seis IVB. Observamos que 12 (75%) dos 16 pacientes avaliáveis se apresentaram em estádios avançados. Quanto ao índice de prognóstico FLIPI 2, os 16 pacientes que puderam ser estadiados na escala Ann Arbor foram também os classificados na escala FLIPI 2. A pesquisa encontrou 10 pacientes com alto risco de progressão e seis com risco intermediário. Não foram identificados pacientes com baixo risco de progressão da doença. Pela disponibilidade de dados, os 16 pacientes avaliados foram classificados na escala GELF para avaliação da necessidade de tratamento imediato. Apenas um paciente não apresentou critério proposto pela escala. Apenas dois pacientes obtiveram cinco pontos na escala, quatro pacientes dois pontos, quatro com três pontos e cinco com um ponto. Ou seja, 15 dos 16 pacientes necessitavam de tratamento logo ao diagnóstico. **Conclusão**: Apesar de o LF ser um linfoma por vezes indolente e sem necessidade inicial de tratamento, observamos uma população de pacientes com linfoma folicular com estádios avançados ao diagnóstico, de mau prognóstico pela histologia e pela escala FLIPI 2. Além disso, a maioria com indicação de tratamento imediato pelos critérios GELF, o que reflete elevada carga tumoral, isso em 15/16 (93,75%) pacientes. Possivelmente a falta de informações de 11 pacientes interfere nos resultados observados, mas, de qualquer modo, a população estudada continuaria de alto risco. Outra possibilidade seria o atraso para que esses pacientes chegassem ao Serviço de Hematologia para diagnóstico e tratamento.

277 DERRAME PLEURAL LINFOCÍTICO SECUNDÁRIO EM ADULTO: TUBERCULOSE OU LINFOMA?

Paula GG[a], Zacchi FFS[b], Munhos V[c], Santos MCD[c], Miranda MD[c], Mongão MR[c], Moraes VB[c], Straliotto DJ[c], Mariano NS[c], Hutterer R[a]

[a] *Hospital Sociedade da Beneficência Portuguesa de Santos, Santos, SP, Brasil*
[b] *Grupo Fleury Medicina e Saúde, Brasil*
[c] *Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, SP, Brasil*

Introdução: A tuberculose (Tb) pleural é uma das principais causas de derrame pleural (DP) linfocítico secundário em adulto em nosso meio, entretanto não exclusiva dessa doença, devem-se descartar outras possibilidades, como as doenças linfoproliferativas, entre outras. Em ambas as situações, o líquido pleural (LP) normalmente se apresenta como um exsudato, com altos níveis da enzima, adenosina desaminase (ADA). Os métodos usados para se firmar o diagnóstico de Tb pleural apresentam também problemas, como baixa positividade para pesquisa direta de BAAR, baixa sensibilidade (20%-30%) e crescimento tardio de *Mycobacterium tuberculosis* em culturas, embora a presença de granulomas tenha sido demonstrada em até 80% de amostras de tecido pleural, conforme Antonangelo (2012). Nesse contexto, a mensuração do ADA no LP pode ser um método opcional com alta acurácia, reprodutibilidade, simples, rápido e de baixo custo, principalmente se seus níveis estiverem abaixo do ponto de corte (ADA < 40 U/L). Entretanto, ADA é uma enzima que pode também estar presente e elevada no LP de pacientes com linfomas. **Objetivo**: Apresentar relato de um caso, mulher branca, 34 anos, imunocompetente, profissão enfermeira, em plena atividade na área de saúde, com três dias de evolução com tosse seca, febre em horário diurno (TA 37,8-38,0ºC), astenia, mialgias generalizadas e dispneia intensa. **Relato de caso**: Após avaliação tomográfica (CT) do tórax, concluiu-se que se tratava de um derrame pleural (DP) de considerável volume com área de consolidação/atelectasia do parênquima pulmonar subjacente, opacidades em aspecto em vidro fosco, atelectasias laminares na lingula, lobo inferior esquerdo (LIE) e redução do hemitórax com desvio das estruturas mediastinais. Presença de linfonodomegalias em cavos axilares cerca de 1,0 cm e mediastinais na cadeia paraórtica, mediastino anterossuperior esquerdo com cerca de 2,1 x 1,2 cm. A tomografia cervical, abdominal e pélvica mostrou, respectivamente, linfonodopatias supra e infra-hióideas bilaterais e retroperitoniais com até 1,0 cm no seu maior eixo. Foi iniciada a aplicação de antimicrobianos endovenosos de largo espectro e a paciente submetida à toracocentese de alívio, com posterior pleuroscopia e biópsia pleural. A análise do líquido pleural revelou tratar-se de um exsudato com relação proteína líquido pleural/proteína plasmática > 0,5 (PLP 4,9 g/dL) e DHL líquido pleural/DHL plasmática > 0,6 (DHL LP 817 U/L), com predomínio linfocitário de 66% de linfócitos, glicose < 60 mg/dL (glicose 53 mg/dL), citologia oncótica do LP negativa para a presença de células anaplásicas e pesquisa do ADA no LP negativa inferior < 0,1UI/L. A análise macroscópica do anatomopatológico do fragmento de pleura mostrou presença de processo granulomatoso e raros focos de necrose, acentuada fibrose e denso infiltrado linfoide, pesquisa de BARR por Ziehl-Neelsen negativa e cultura para *M. tuberculosis* do tecido pleural positiva em raros macrófagos. O perfil imuno-histoquímico (IHQ) não identificou a presença de neoplasia linfoide, favoreceu o diagnóstico de tuberculose pleural. Iniciou-se então o tratamento para tuberculose com COXCIP, teve alta após oito meses com resolução do quadro clínico e radiológico. **Conclusão**: O resultado deste relato de caso demonstra claramente que o reconhecimento etiológico da natureza do derrame pleural (DP) linfocítico secundário em adultos é desafiador e a diferenciação entre pacientes com tuberculose e linfoma, mesmo nos dias atuais, é extremamente difícil.

278 LINFOMA DE BURKITT EM LOCALIZAÇÃO GÁTRICA E TESTICULAR: RELATO DE CASO

Matoba CH[a], Oliveira APS[a], Lanza LB[b], Souza IEDSSE[b], Júnior MRF[a,b], Peniche FF[b], Datoguia TS[b], Nicolau JE[a,b]

[a] *Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, SP, Brasil*
[b] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil*

Introdução: O linfoma de Burkitt (LB) é um subtipo do linfoma não Hodgkin de células B indiferenciadas, altamente agressivo, são descritas três variantes clínicas: endêmica – alta prevalência em países africanos e associada a coinfecção com o vírus Epstein-Barr – esporádica e associada à imunodeficiência. O LB esporádico corresponde a 1%-2% dos linfomas em adultos e cerca de 40%-50% em crianças. No adulto está mais comumente relacionado à imunodeficiência e, geralmente, no sexo masculino. Quando em localização extranodal, geralmente envolve estômago, íleo, ceco ou linfonodo mesentéricos. Ovários, rins e testículos podem estar comprometidos. O acometimento leptomeníngeo pode ocorrer nos casos nos quais há comprometimento ósseo, medula óssea ou testicular. **Objetivo**: Destacar aspectos epidemiológicos do LB por meio da associação de dados da literatura com um relato de caso. **Material e métodos**: Revisão de prontuário em hospital terciário de Santos (SP) em 2018, após consentimento do paciente, e levantamento na literatura de artigos disponíveis nas bases de dado Lilacs, Pubmed e Scielo. **Relato de caso**: Paciente do sexo masculino, 33 anos,

natural e proveniente de Santos (SP), com queixa de plenitude pós-prandial, obstipação intestinal, distensão abdominal e aumento testicular esquerdo. Negava febre, perda ponderal, sudorese noturna, tabagismo, uso de medicamentos e história familiar de neoplasias. Ao exame físico, como achados de relevância, apresentava-se descorado 1+/4+, ausência de sintomas neurológicos e de irritação meníngea, com leve distensão abdominal, massa palpável em região epigástrica e de hipocôndrio direito, ausência de linfadenomegalias ou esplenomegalia e tumoração sem flogose em testículo esquerdo. À investigação diagnóstica, constatada presença de massa gástrica em íntimo contato com estruturas adjacentes e presença de linfadenomegalia regional por tomografia computadorizada. Endoscopia digestiva alta revelou processo infiltrativo submucoso com extensão de corpo médio-distal até o bulbo. Ao mesmo tempo, feita orquiectomia de testículo acometido. Exame do líquido cefalorraquidiano sem alterações e sorologias para HIV, HTLV-1 e Epstein-Barr negativas. Ao exame histopatológico de amostra gástrica e testicular, evidenciado linfoma não Hodgkin de células B indiferenciadas e alto grau de proliferação, selou o diagnóstico como linfoma de Burkitt, foi iniciado o protocolo R-Codox-M alternado com IVAC para quimioterapia. **Discussão**: O linfoma de Burkitt (LB), apesar de comum localização gástrica relativa, como se trata de específica variante esporádica, torna-se muito raro ao se considerar entre todos os casos de linfoma, uma vez que o LB por si só é pouco comum dentro desse grupo de doenças, sobretudo na faixa etária fora da infância ou adolescência, como no caso. Medidas terapêuticas devem ser prontamente instituídas uma vez feito o diagnóstico, opta-se por tratamento quimioterápico para a lesão gástrica – ainda em curso – pelo menos de forma neoadjuvante, dado o tamanho tumoral e o risco de invasão de estruturas adjacentes. **Conclusão**: O LB, apesar de raro, deve ser lembrado como diagnóstico diferencial de lesões gástricas e de qualquer lesão de características neoplásicas, mesmo em localização extranodal, sobretudo em populações mais vulneráveis, uma vez que o diagnóstico mais precoce possível e o pronto início de terapia específica estão relacionados a melhores desfechos, maior taxa de sobrevida e maior tempo livre de doença.

279 LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO RECAÍDO APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: RELATO DE CASO

Santos IMF[a], Costa MFH[a,b,c], Moura HC[a], Chaer LN[a], Aroucha AQMS[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*
[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: Descrever um caso de paciente com diagnóstico de linfoma de células do manto, que apresentou recaída de doença após transplante de medula óssea. **Material e métodos**: Estudo observacional e descritivo, do tipo relato de caso por meio de revisão de prontuário. **Relato de caso**: Paciente, 54 anos, sexo masculino, com diagnóstico de linfoma de células do manto em 2012, submetido inicialmente a R-CHOP e, posteriormente, transplante autólogo em junho de 2013. Com acompanhamento irregular devido a dificuldades de mobilidade por distância entre sua cidade e o serviço de hematologia, compareceu ao ambulatório em fevereiro de 2018 com estado geral decaído e proptose ocular à esquerda. Fez novo estadiamento, como tomografias de crânio, seios da face, cervical, tórax, abdome e pelve, todas com contraste. Evidenciada lesão de órbita esquerda extra conal, acometia partes moles da pálpebra e tecido celular subcutâneo da hemiface adjacente com compressão de globo ocular para frente. Feita biópsia de medula óssea, que evidenciou infiltração por LNH de células do manto. Optou-se por iniciar tratamento quimioterápico DHAP-RCHOP. Evoluiu com boa resposta, apresentou regressão de proptose e quadro clínico estável. Atualmente, internado para iniciar terceiro ciclo terapêutico. **Discussão**: O linfoma de células do manto (LCM) é um tipo de LNH de células B maduras, com características agressivas. Representa 5% a 7% dos LNH, sua incidência aumenta com a idade e predomina no sexo masculino. Caracteriza-se pela t (11;14)(q13;q32), com expressão elevada de ciclina D1. Morfologicamente classificado em dois tipos: clássico, com origem em células B maduras, envolve tipicamente nódulos linfáticos e sítios extranodais, e a variante blástica, que envolve principalmente o sangue periférico, a medula óssea e o baço. A maioria dos pacientes com linfoma de células do manto apresenta estágio avançado no momento do diagnóstico, com linfadenopatia disseminada, esplenomegalia e acometimento de medula óssea, o trato gastrointestinal é um dos locais extranodais mais acometidos. Os anexos orbitais podem ser envolvidos em cerca de 1,5% dos pacientes com linfoma não Hodgkin sistêmico. É estimado ainda que os linfomas dos anexos oculares representam aproximadamente 8% dos linfomas não Hodgkin. No caso do subtipo linfoma de células do manto, o acometimento de anexos oculares costuma ser pouco frequente, mesmo nos casos de recaída. Tomografia computadorizada, ressonância magnética e ecografia são importantes, em caso de suspeita de recaída de doença em anexos oculares, pois auxiliam na determinação do tamanho, número e grau da infiltração dessas lesões. O diagnóstico definitivo, no entanto, é, geralmente, estabelecido por meio de exame histopatológico e imuno-histoquímico.

280 QUANTIFICAÇÃO DA EXPRESSÃO DE PERFORINA E GRANZIMA B NAS SUBPOPULAÇÕES DE CÉLULAS NATURAL KILLER DE PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN

Souza BMB, Martins MN, Calado ML, Oliveira LR, Vito FB, Moraes-Souza H

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

Objetivo: Fazer a quantificação das subpopulações de células NK $CD56^{dim}$ e NK $CD56^{bright}$, bem como avaliar a expressão intracelular de perforina e granzima B produzidas por essas subpopulações em pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) agressivos e indolentes. **Material e métodos**: As células mononucleares do sangue periférico de 17 pacientes com LNH e 25 de indivíduos saudáveis foram isoladas, marcadas com anticorpos monoclonais (anti-CD3 APC, anti-CD56 $PECy^5$ ou anti-CD56 $PECy^7$, antiperforina PE e antigranzima B FITC) e quantificadas por meio da técnica de citometria de fluxo. Os dados foram submetidos à análise estatística e os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando o valor de $p = 0,05$. **Resultados**: Observamos que não houve diferença entre a porcentagem de células NK totais, $CD56^{dim}$ e $CD56^{bright}$ entre pacientes com LNH e indivíduos saudáveis. Em relação às células NK $CD56^{dim}$ que expressavam perforina, pacientes com LNH apresentaram tanto uma menor proporção dessa subpopulação quanto uma menor quantificação intracelular de perforina (média da intensidade de fluorescência de 53,47 *versus* 80,0 $p = 0,0194$). As células NK $CD56^{bright}$ de pacientes com LNH também apresentaram níveis intracelulares significativamente reduzidos tanto de perforina (18,51 *versus* 31,69 $p = 0,007$) quanto de granzima B (18,51 *versus* 31,69 $p = 0,007$ e 5,66 *versus* 19,35 $p < 0,0001$). Quando se comparara os linfomas pelo grau de malignidade, observou-se que os pacientes com LNH agressivo apresentaram uma maior porcentagem de células NK totais (22,03% *versus* 11,17% $p = 0,028$) e de células NK $CD56^{dim}$ (96,67% *versus* 94,19% $p = 0,0442$), além de uma menor quantidade de células NK $CD56^{bright}$ em comparação aos pacientes com LNH indolente (5,77% *versus* 3,34% $p = 0,05$). **Discussão**: As células NK podem ser distinguidas por meio da expressão do marcador de membrana CD56 em duas subpopulações: as células NK $CD56^{dim}$, consideradas mais maduras e altamente citotóxicas, por apresentar altos níveis de perforina e granzima B, e as células $CD56^{bright}$, consideradas mais imaturas, capazes de secretar citocinas imunorregulatórias, mas que apresentam pouca atividade citotóxica. Em nosso estudo, observamos que pacientes com LNH apresentaram deficiência de perforina em ambas as populações estudadas, enquanto a deficiência de granzima B foi observada nas células NK $CD56^{bright}$. Diversos estudos relatam a diminuição de perforina e/ou granzima B em diferentes neoplasias, como carcinomas, leucemias e linfomas. Também observamos que pacientes com LNH agressivos apresentaram aumento de células NK totais e $CD56^{dim}$ que pode ter ocorrido devido a resposta imune mais exacerbada. Ademais, estudos mostram que a maior proporção de células NK pode ser associada ao prognóstico favorável. **Conclusão**: A diminuição de perforina em pacientes com LNH ocorre tanto em células NK $CD56^{dim}$ quanto em $CD56^{bright}$. Além disso, pacientes com LNH agressivos apresentam uma maior proporção de células NK totais e $CD56^{dim}$ em comparação com os LNH indolentes. Portanto, os resultados obtidos são importantes para compreender o processo de maturação das subpopulações de células NK e os seus mecanismos de ação usados na defesa contra células do linfoma.

Apoio financeiro: Fapemig, Capes e UFTM.

281 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DAS CARACTERÍSTICAS DA INFECÇÃO PELO HIV EM PACIENTES PORTADORES DE LINFOMA RELACIONADO AO HIV

Gomes CF, Torres HFI, Silva JC, Carvalho NDT, Campos T, Fogliatto L, Costa TEV, Gonalves G, Silla LMR, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Com a mudança de paradigma da infecção pelo vírus do HIV para uma doença crônica, a partir do desenvolvimento da terapia antirretroviral, a maior mortalidade atualmente é aquela relacionada às neoplasias, a principal são os linfomas. Com a crescente incidência nas faixas etárias mais jovens, o linfoma na população infectada pelo HIV tem se tornado uma preocupação. Reconhecer o perfil dessa população e as características da infecção pelo HIV pode melhorar o tratamento desses pacientes. **Objetivo**: Avaliar o impacto da infecção pelo HIV na apresentação e nos desfechos dos pacientes portadores de linfoma não Hodgkin tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Material e métodos**: Foi feita uma coorte retrospectiva com revisão do prontuário de todos os pacientes com diagnóstico de linfoma e de infecção pelo HIV cujo tratamento foi iniciado de 2007 a 2017 no HCPA. Foram avaliadas características da infecção pelo HIV e comparados com desfechos e características do linfoma. Foram usados o teste *t* de Student para variáveis contínuas, o qui-quadrado para variáveis categóricas, o Kaplan-Meier para análises de sobrevida e o de *log-rank* para verificar a significância. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA sob o número 2.679.552. **Resultados**: A maioria é homem (65%), jovem (mediana de 43 anos [20 a 75]). Os subtipos de linfoma mais encontrados foram o difuso de grandes células B (51%), o de Burkitt (27%) e o plasmablástico (6%). A maioria apresentou sintomas B (78%), acometimento extranodal (82%), aaIPI de risco intermediário ou alto (96%) e estadiamento Ann Arbor III ou IV (77%). A sobrevida global (SG) média foi de 11 meses. Ter história prévia de doença definidora de Aids impactou na SG (p = 0,04), assim como ter CD4 < 50 cel/mm^3 quando comparada com CD4 > 200 cel/mm^3 (p = 0,05) e CD4 > 500 cel/mm^3 (p = 0,009). Quando se correlacionam as características da infecção por HIV e do linfoma, nota-se que CD4 menores correlacionam-se com acometimento hepático (p = 0,01), bem como ter histórico de doença definidora de Aids correlaciona-se com aaIPI mais elevados (p = 0,03) e linfomas mais agressivos (p = 0,05). **Discussão**: Homens jovens, como aqui encontrados, é a população de maior taxa de infecção pelo HIV, portanto é racional ser a população com maior incidência de linfoma. A SG é inferior à encontrada na literatura, mas as características avaliadas mostram uma população de risco mais elevado em relação à dos estudos. Além disso, no SUS, a infecção por HIV é critério de exclusão para o fornecimento do rituximabe, que sabidamente melhora as taxas de resposta nos linfomas CD20 positivos. A relação entre CD < 50 cel/mm^3 e história prévia de doença definidora de Aids com piores desfechos é compatível com a patogênese do linfoma nesses pacientes, que está relacionada com a maior desregulação funcional do sistema imunológico. **Conclusão**: A população avaliada apresenta importante imunossupressão, linfomas agressivos, índice prognóstico de alto risco e tratamento sem a incorporação do rituximabe decorrente de limitação normativa. Consequentemente, apresenta sobrevida menor do que a encontrada na literatura. Histórico de doença definidora de Aids foi a variável que, isoladamente, mostrou maior impacto nos desfechos e nas características do linfoma.

282 LINFOMA PRIMÁRIO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UM RELATO DE CASO

Carlotto FM[a], Garcia AL[a], Gelain AP[a], Reche CD[a], Bortholacci FL[a], Schafer FP[a], Pasqual HM[a], Wolff T[a], Alt L[a,b]

[a] *Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil*
[b] *Hospital de Caridade de Carazinho, Carazinho, RS, Brasil*

Objetivo: Relatar um caso raro, além de discutir brevemente os principais aspectos clínicos dessa incomum doença. **Material e métodos**: Análise retrospectiva de prontuário. **Resultados**: Mulher, 66 anos, apresentava mudanças de comportamento, afasia e déficit neurológico focal havia dois meses. Exames laboratoriais evidenciaram anemia, leucocitose, a paciente era não reagente para hepatites B, C e HIV. Ultrassom de mama, pelve e abdome total sem alterações. Tomografia computadorizada (TC) de crânio demonstrou a presença de hipodensidade córtico-subcortical mal delimitada parietal esquerda, redução da densidade da substância branca periventricular de centros semiovoides de ambos os hemisférios, área focal de densidade semelhante ao líquor no hemisfério direito. Ressonância magnética (RM) do encéfalo com difusão evidenciou presença de lesão expansiva supratentorial frontotemporal esquerda com baixo sinal em T1, heterogeneidade de sinal em T2 e alto sinal em FLAIR, reforço patológico de 4,3 x 4,1 cm, proeminência de sulcos, imagem ovoide bem delimitada, com baixo sinal em T1 e alto sinal em T2, localizada no hipocampo à direita e media cerca de 2,4 mm. Após a ressecção incompleta da lesão cerebral, ao estudo imuno-histoquímico foi feito o diagnóstico de linfoma não Hodgkin de grandes células B de alto grau com positividade para os anticorpos CD20 e CD3, Ki67 inconclusivo. Paciente aguarda escolha de tratamento. **Discussão**: O linfoma cerebral – ou linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC) – pertence ao subgrupo dos linfomas não Hodgkin de células B, classificado como extralinfonodal, de origem cerebral e que, ao diagnóstico, não tenha evidências em outras localizações que não sejam o parênquima cerebral, os olhos, as meninges e o cordão espinhal. Apesar da melhoria de prognóstico nos últimos anos, a taxa de sobrevida dos pacientes, em cinco anos, é de aproximadamente 25%, a expressão do gene Bcl-6 está relacionada a melhores prognósticos. O LPSNC é um subtipo raro de linfoma não Hodgkin, já que a sua incidência é de 0,4 caso por 100.000 habitantes, representa 4% dos tumores do sistema nervoso central. Dos LPSNC, 90% são do subtipo linfoma difuso de grandes células B e 10% dividem-se em indolentes, ou do tipo Burkitt ou de células T. A apresentação clínica é variável, depende da localização do tumor, é mais comum apresentar manifestações neurológicas do que emagrecimento, febre ou sudorese. As lesões podem ser solitárias ou múltiplas, difusas nas leptomeninges, periventriculares, vítreas ou em medula espinhal intradural, a lesão intracraniana única é a mais comum em pacientes imunocompetentes. O diagnóstico é feito por meio de TC, RM e estudo anatomopatológico para confirmação, além de citometria de fluxo e avaliação citológica de líquor quando necessários. O prognóstico dependerá da idade, do nível de DHL, dos níveis de proteinorraquia e da localização do tumor. O tratamento mais usado é a quimioterapia sistêmica, seguida ou não de radioterapia de consolidação, tem como opções radioterapia e o uso de corticosteroides. **Conclusão**: Devido ao fato de ser um tumor extremamente agressivo, o LPSNC é uma patologia que deve continuar a ser estudada para que a melhoria no seu prognóstico, devido aos avanços nas formas de tratamento, como ocorreu nos últimos anos, continue em progressão.

283 LINFOMA DE CÉLULAS T PERIFÉRICO EM ADULTO JOVEM

Grattapaglia RPA, Costa PMM, Rodrigues MJM, Santos JKF, Santiago WS, Silva MCF, Matsuoka NF, Silva CLOE, Nonino A, Mascarenhas CDC

Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: Os linfomas de células T periféricos (LCTP) constituem um grupo de linfomas que apresentam grande heterogeneidade de manifestações, com maior acometimento no sexo masculino e corresponde a cerca de 15% dos linfomas não Hodgkin (LNH) de adultos. **Objetivo**: Relatar o caso de um paciente com LCTP, subtipo raro do LNH, em que foi observado o comprometimento de múltiplos órgãos. **Material e métodos**: Análise do relato e dos laudos dos exames. **Relato de caso**: SMR, masculino, 22 anos, procurou atendimento por apresentar nódulos difusos (> 2 cm) no couro cabeludo havia sete meses. Concomitantemente, iniciou quadro de cefaleia holocraniana intensa, picos hipertensivos (180/100 mmHg), náusea e febre (38,5°C). Foi feita a primeira biópsia e imuno-histoquímica dos nódulos, ambas inconclusivas. A segunda avaliação imuno-histoquímica feita em couro cabeludo e linfonodo cervical resultou em achados morfológicos e imuno-histoquímicos com denso infiltrado de células mononucleares com imunofenótipo T e alto índice de proliferação celular, Ki67 entre 100% e 90% (couro cabeludo) e infiltrado de linfócitos atípicos que comprometia glândula salivar (linfonodo cervical) compatíveis com LCTP. Os exames de imagem (Pet-CT, USG e RM) e laboratoriais apresentaram *bulk*y mediastinal, insuficiência renal aguda, hiperuricemia, elevação da creatinina sérica e citopenia. Foi iniciado

tratamento com um ciclo de Chop e seis ciclos de Epoch. No caso descrito, foi possível observar uma doença com acometimento de linfonodos em diferentes regiões do corpo, como couro cabeludo, rim esquerdo, glândulas salivares, processo mastoide e mediastino, couro cabeludo e outros sinais e sintomas, como uremia, elevação da creatinina sérica e picos hipertensivos que se relacionam com a insuficiência renal aguda, causada por lesão infiltrativa e compressão do rim pela tumoração. Após o primeiro ciclo de quimioterapia o Ki-67 caiu em 10% das células e então se optou por seguir com Epoch. **Discussão**: O linfoma periférico de células T não específico pertence a um grupo de linfomas predominantemente nodais de células T que derivam de vários tipos de células T maduras. **Conclusão**: O LCTP mostrou-se como uma patologia de complexo diagnóstico devido ao acometimento de múltiplas estruturas ocasionado pela facilidade de disseminação por via linfática.

284 MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTRÖM COM POLINEUROPATIA PERIFÉRICA E BOA RESPOSTA A TRATAMENTO COM RITUXIMABE, DEXAMETASONA E CICLOFOSFAMIDA

Malta LBB, Alves NMM, Matsuoka NF, Costa PMM, Grattapaglia RPA, Santos JKF, Rodrigues MJM, Rezende MJA, Ferreira AG, Neto JVP

Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: Também conhecida como linfoma linfoplasmocitário, a macroglobulinemia de Waldeström é uma doença de células B que acomete idosos, caracteriza-se pela produção aumentada de IgM e está associada a alterações no cromossomo 6. A sobrevida média é em torno de cinco e dez anos, a idade e a presença de citopenias são fatores de sobrevida. **Objetivo**: Relatar um caso de macroglobulinemia de Waldeström (MW) associada à presença de gamapatia monoclonal IgM e polineuropatia periférica sensitivo-atáxica ascendente e progressiva e considerar intercorrências de infecção durante o período de neutropenia que ocorreram nos últimos dois ciclos de tratamento. **Relato de caso**: RA, masculino, 83 anos, diagnosticado com polineuropatia periférica sensitivo-atáxica crônica, progressiva e ascendente, com diagnóstico havia seis anos e detectada gamopatia monoclonal IgM aos exames laboratoriais. Havia cinco anos adenocarcinoma de próstata, localizado, tratamento com zoladex por um ano com boa resposta. Referiu não ter obtido melhoria dos sintomas de incoordenação, hipoestesia, incontinência urinária. Confirmada hiperglobulinemia por EFPSE (Alb = 3,27 / Gama = 3,84, pico monoclonal = 2,87). Crioglobunina: neg; imunoeletrof: IgG: 1.210; IgA: 124; IgM: 4.570; Kappa: 608; Lamda: 108. Mielograma apresentou MO hipercelular com infiltração por doença linfoproliferativa crônica com presença de frequentes células linfoides que exibiam diferenciação linfoplasmacítica. Imunofenotipagem apresentada compatível com linfoma linfoplasmacítico (macroglobulinemia de Waldenström), foi prescrito rituximabe + clorambucil, suspenso após três ciclos sem resposta objetiva e início de rituximabe (375 mg/m^2), dexametasona (20 mg EV) e ciclofosfamida (100 mg/m^2). Tratamento com boa resposta laboratorial (redução progressiva da Prot M) e clínica (recuperação da função motora). Redução progressiva da Prot M (85% na comparação dos exames ciclos 1 e 11) com resposta parcial sustentada. Devido às intercorrências de infecção durante o período de neutropenia nos últimos dois ciclos de tratamento, com toxicidade graus 3-4, foi suspensa a quimioterapia e mantida a monitoração da doença de base e reestadiamento em três meses. **Discussão**: A MW é uma patologia rara, causa desconhecida, curso clínico variável e entre as manifestações pode ocorrer a síndrome de hiperviscosidade, causada pelo aumento da IgM e hipercelularidade. Outros sintomas comuns dessa doença são vertigem, dor de cabeça, sintomas de neuropatia periférica e outras manifestações de alterações neurológicas. As três principais possibilidades de tratamento para pacientes sintomáticos incluem clorambucil, fludarabina e o rituximabe. Torna-se imprescindível colher Bx de MO, mielograma e imunofenotipagem para confirmação do diagnóstico de macroglobulinemia de Waldeström. Adequa-se a associação de rituximabe, dexametasona e ciclofosfamida para o tratamento. As intercorrências de infecção durante o período de neutropenia que ocorreram nos últimos dois ciclos de tratamento levaram à decisão de suspensão do programa de quimioterapia, passagem para monitoração da doença de base. Considera-se apto, do ponto de vista hematológico, ao submetimento a procedimentos cirúrgicos.

285 RELATO DE CASO: ANGIOEDEMA ADQUIRIDO POR DEFICIÊNCIA DE INIBIDOR DE C1 SECUNDÁRIO A LINFOMA DA ZONA MARGINAL ESPLÊNICO

Cortopassi GM, Costa VEF, Garibaldi PMM, Nogueira JH, Silva LT, Pereira LKR, Silva BGPP, Andrade MLL, Silva DJ, Simões BP

Divisão de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: O linfoma da zona marginal esplênico (LZME) é uma neoplasia de células B maduras oriunda de linfócitos que já passaram do centro germinativo. Acomete baço, linfonodos hilares esplênicos, medula óssea e sangue periférico. Corresponde a menos de 2% de todos os linfomas, com uma mediana de idade ao diagnóstico de 67-68 anos e taxas de incidência similares entre os sexos. Geralmente os pacientes apresentam-se com esplenomegalia e citopenias. Cerca de 1/3 dos pacientes pode ter um pico monoclonal e há uma associação com infecção pelo vírus da hepatite C. Manifestações autoimunes são descritas em 10%-15% dos casos, a anemia hemolítica autoimune e a trombocitopenia imune são as mais comuns. **Relato de caso**: SMRRS, feminino, 51 anos, relatava surtos ocasionais de edema facial, rouquidão e estridor havia um ano com diversos atendimentos e necessidade de uso de corticoides e adrenalina em duas ocasiões. Foi encaminhada à alergologia do HCRP e recebeu o diagnóstico de angioedema crônico adquirido com deficiência do inibidor de C1-esterase. Além da dosagem baixa do inibidor de C1-esterase e de C4, apresentava-se com anemia microcítica e normocrômica (Hb 9,8 g/dL), linfocitose (29.000/µL) e esplenomegalia, foi solicitada avaliação da hematologia por suspeita de angioedema adquirido secundário a doença linfoproliferativa. À hematoscopia, foram vistos linfócitos vilosos. A imunofenotipagem do sangue periférico revelou escore de Matutes = 2, com perfil imunofenotípico (positivo: CD19, CD23, CD79b, kappa, CD20 e CD200; e negativo: CD5, lambda, CD38 e CD10). Sorologias virais, inclusive para hepatite C, negativas, LDH 619 UI/L e INR e rTTPa alargados sem correção após o teste da mistura, foi identificado anticoagulante lúpico, além de anticardiolipina IgM e anti-β2glicoproteína I IgM positivos. A paciente relatava um aborto prévio de feto de 12 semanas com ultrassonografia de 1º trimestre normal e negava tromboses prévias. Tomografias de estadiamento não detectaram adenomegalias, apenas a esplenomegalia de 17 cm. Indicada biópsia de medula óssea, que veio compatível com LZME. Optou-se por fazer esplenectomia laparotômica como tratamento do caso. O pós-operatório transcorreu sem intercorrências, foi feita profilaxia com heparina de baixo peso molecular em função do diagnóstico de SAF. A biópsia do baço confirmou o diagnóstico. Em seguimento ambulatorial, no momento um ano após a esplenectomia, a paciente não teve recorrência do angioedema e a anemia se resolveu, com contagem de linfócitos de 10.900/µL. **Discussão**: O LZME é um linfoma não Hodgkin indolente e virtualmente incurável, o tratamento é indicado somente em caso de sintomas, já que não influencia na sobrevida global. Indicações clássicas de tratamento são sintomas relacionados à esplenomegalia de monta ou citopenias. O tratamento de primeira linha é a esplenectomia caso não haja contraindicação ao procedimento cirúrgico. Além da anemia abaixo de 10 g/dL, a paciente em questão manifestava uma doença autoimune rara com sintomas potencialmente fatais. A doença segue em remissão após um ano da esplenectomia. **Conclusão**: O LZME é uma doença indolente com indicações clássicas de tratamento, que visam a remissões parciais da doença e melhoria da qualidade de vida.

286 LINFOMA NÃO HODGKIN MALT DE VÍTREO ESTÁDIO CLÍNICO IA: RELATO DE CASO

Fernandes AS, Botelho LFB, Gomes BN, Brito AS, Abrantes MBSO, Filho WAF, Coutinho PGC, Cavalcante BCB, Frana KAN, Morais MMM

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

Objetivo: Relatar o caso de um paciente, acompanhado em Centro de Especialidades Oncológicas, em João Pessoa, Paraíba, de 2016 a 2018. É portador de linfoma não Hodgkin MALT de vítreo estádio clínico IA e iniciou tratamento com rituximabe. **Material e métodos**: Estudo de caso do tipo observacional descritivo, feito a partir da análise do seguimento clínico do paciente e de exames laboratoriais e anatomopatológicos, documentados em seu prontuário. A discussão do caso foi basea-

da em dados secundários sobre o tema a partir de bancos de dados virtuais, como Scielo, PubMed e Bireme. **Relato de caso**: MEB, 56 anos, sexo masculino, hipertenso (em uso de losartana e anlodipino), relatou perda da acuidade visual no olho direito em junho de 2016, com posterior progressão para o olho esquerdo. Fez corticoterapia e pulsoterapia, obteve melhoria parcial. Devido à persistência dos sintomas, fez vitrectomia direita, cujo anatomopatológico indicou lesão linfoproliferativa, sugeriu imuno-histoquímica (IHQ). À IHQ, obteve-se BCL2+, CD20+ difusamente, CD30+, apontou doença linfoproliferativa de células B com imunoexpressão de CD30 (linfoma não Hodgkin MALT). A ressonância magnética da órbita indicou discreto alargamento do nervo óptico à direita. Além disso, apresentou PCR do vítreo negativa para toxoplasma e *Mycobacterium*. Iniciou terapia com dose de rituximabe semanal por quatro semanas e fez manutenção subcutânea semanal, dada a localização capciosa da lesão neoplásica. Avaliações oftalmológicas e acompanhamento laboratorial com funções renal e hepática, hemograma, eletrólitos e glicemia são feitos periodicamente durante o tratamento. Ao exame oftalmológico de junho de 2018, apresentou infiltrados arredondados na retina direita e leucócitos no vítreo anterior esquerdo, com manutenção da acuidade visual, indicaram melhoria do curso evolutivo da tumoração e adequado controle clínico. **Discussão**: Os linfomas que acometem as estruturas oculares e perioculares são raros e, em sua maioria, correspondem a linfomas não Hodgkin extranodais de células B, ou linfomas MALT. Os sintomas e sinais mais comuns apresentados são proptose, mácula rósea na conjuntiva e sensação de massa palpável na pálpebra, já os mais raros são dor, hiperemia e diplopia. É necessário fazer uma biópsia para confirmar o diagnóstico e especificar o tipo de linfoma pela imuno-histoquímica e exames de imagem para o estadiamento. Anticorpos monoclonais, como CD20, CD30 e colorações para cadeias lambda e kappa, são usados pelo patologista. Os linfomas são curáveis, por meio da radioterapia, que pode ser associada à quimioterapia em casos mais graves. Novos tratamentos incluem o uso de anticorpos monoclonais como o rituximabe. **Conclusão**: O presente estudo ressalta a necessidade da investigação diagnóstica dessa forma de linfoma não Hodgkin, especialmente em casos oculares que apresentam associação com doenças sistêmicas, que, muitas vezes, aparece inicialmente com sintomas vagos e inespecíficos. Outro ponto que merece destaque é a importância da confirmação do diagnóstico e a pronta instituição do tratamento, que contribuem para melhor prognóstico visual e sistêmico e maior chance de sobrevida.

287 LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS B INTRAVASCULAR EM SNC – RELATO DE CASO

Mo SKG[a], Zacchi FFS[b], Bueno FL[a], Oliveira MCB[a], Chiattone A[a], Barbosa MHF[a], Bianchi J[b,c], Maciel RC[a], Calderaro M[a], Chiattone CS[a,d]

[a] *Hospital Samaritano de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil*
[d] *Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

Relato de caso: Paciente do sexo masculino, 67 anos, iniciou quadro súbito de cefaleia e afasia de expressão que melhoraram espontaneamente. TC e RM de crânio descartaram evento agudo isquêmico e/ou hemorrágico, porém evidenciaram diversas lesões puntiformes com edema perilesional que causou efeito de massa, sugeriram doença linfoproliferativa, porém o PET-CT com 18-F-FDG exibiu captação discreta nas lesões, distinto do padrão habitualmente observado no linfoma não Hodgkin primário de sistema nervoso central. Líquor e exames laboratoriais não apresentavam alterações. Feita biópsia estereotáxica por neuronavegação que não demonstrou neoplasia. Após um mês, paciente retornou com tontura, desequilíbrio, disartria e hemiparesia esquerda. Nova RM de crânio apresentava perfusão fria, reduziu a possibilidade de lesão neoplásica. Paciente evoluiu com pioria progressiva dos sintomas. Espectroscopia de prótons do encéfalo por RM levantou novamente hipótese de neoplasia e paciente foi submetido a nova biópsia dois meses após início dos primeiros sintomas. A análise anatomopatológica evidenciou infiltrado de células linfoides grandes e atípicas não coesas, com contornos nucleares irregulares, por vezes com nucléolos evidentes, dispostas na luz dos capilares, por vezes ocluindo-os. Estudo imuno-histoquímico demostrou positividade para CD20 e índice de proliferação celular ao redor de 90%, compatível com linfoma de grandes células B intravascular. A pesquisa de EBV por meio de hibridação *in situ* resultou negativa. Paciente não apresentava comprometimento da medula óssea ou de outro sítio. Iniciado tratamento com R-Chop e metotrexato intratecal, evoluiu com boa resposta. **Discussão**: Linfoma de grandes células intravascular (LGCIV) é um subtipo raro de linfoma de grandes células. Sua verdadeira incidência é desconhecida, não tem predileção por sexo e a idade mediana fica entre sexta e sétima décadas de vida. Os sintomas são bastante variados. A maioria dos pacientes apresenta sintomas B constitucionais e geralmente há aumento de DHL, PCR, VHS e beta-2 microglobulina, presença de anemia e pico monoclonal na eletroforese de proteínas. O diagnóstico é feito por meio da identificação de células do linfoma na luz dos pequenos vasos, principalmente capilares e vênulas pós-capilares, por meio de biópsias de pele randomizadas ou biópsia do órgão envolvido. Normalmente não há formação de tumores e raramente são encontradas células do linfoma circulantes no sangue periférico ou no líquor. Nosso paciente apresentava apenas sintomas neurológicos e não apresentava sintomas B ou qualquer alteração laboratorial, o que dificultou o diagnóstico. Exames de imagem são comumente falso-negativos, pois as células do linfoma localizam-se na luz dos vasos. O PET-CT pode servir como método para guiar biópsias de sítios insuspeitos aos outros métodos, porém, no nosso caso, o PET-CT não foi elucidativo, assim como os demais exames de imagem feitos. **Conclusão**: O LGCIV é raro e difícil de ser diagnosticado. Este caso ressalta a importância de considerarmos como diagnóstico diferencial em casos de manifestações neurológicas rapidamente progressivas, sem a presença de tumores aos estudos de imagem.

288 LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS ANAPLÁSICAS ASSOCIADO A IMPLANTE DE SILICONE EM REGIÃO GLÚTEA: RELATO DE CASO E PROPOSTA DE NOVA TERMINOLOGIA

Zacchi FFS[a], Castelli JB[a,b], Stiepcich MMA[a]

[a] *Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: Relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino de 63 anos com implantes texturizados de silicone em nádegas havia 12 anos. Havia três notara um aumento progressivo do volume da nádega esquerda após receber uma injeção intramuscular, quando o implante foi removido cirurgicamente e a cápsula preservada para eventual reimplante. Paciente não retornou para reavaliação no prazo estipulado de seis meses e reapareceu com grande seroma à esquerda. **Objetivo**: Alertar para a ocorrência do linfoma de grandes células anaplásicas associado a implantes de silicone em outras localizações que não em mama. **Relato de caso**: O ultrassom revelou um grande seroma em nádega esquerda. A nádega direita apresentava-se preservada. O implante à direita foi removido cirurgicamente e foi feita capsulectomia à esquerda com coleta de 800 mL de líquido amarelado seroso com grumos fibrinoides abundantes. Preparações citológicas mostraram células linfoides intermediárias e grandes atípicas, com núcleos pleomórficos, às vezes multilobuladas ou em forma de ferradura, com abundante citoplasma. Os grumos intracapsulares e a capsulectomia foram histologicamente processados. Os cortes da cápsula expunham densas bandas de tecido conjuntivo dissociadas por moderado infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, com histiócitos frequentes e proliferação fibroblástica. A superfície interna era irregularmente recoberta por depósitos de fibrina, permeados por células linfoides grandes e atípicas com caracteres semelhantes às observadas nas preparações citológicas, sem infiltração da cápsula em múltiplas secções avaliadas. As mesmas células eram abundantemente presentes em meio aos grumos de fibrina. O estudo imuno-histoquímico demonstrou positividade para CD30 (forte expressão membranosa e padrão dot), CD4, granzima B, TIA-1 e negatividade para ALK-1, CD20, CD2, CD3, CD5, CD7, CD8, AE1AE3, CD68 e S100. Assim, o diagnóstico de linfoma de grandes células anaplásicas (ALCL) com apresentação clínica de seroma associado a prótese foi firmado. A paciente foi encaminhada para avaliação hematológica e submetida a PET-TC e biópsia de medula óssea, ambos com resultados normais. **Conclusão**: Até o presente, esta parece ser a primeira descrição de ALCL associado a implante localizado na região glútea. No entanto, de acordo com a classificação da OMS, essa entidade é provisoriamente descrita em associação com implantes mamários, aparentemente não inclui a possibilidade de sua ocorrência em outros

locais. Considerando-se essa possibilidade, sugere-se a terminologia mais abrangente "ALCL associado a implantes", a ser usada para identificar/classificar essa entidade.

289 NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDE BLÁSTICA COM MÚLTIPLAS TUMORAÇÕES DE PELE E SUBCUTÂNEO

Cruz DTS, Assis RA, Lira CNS, Cortez GSD, Cavalcante APF, Moura MCB, Freitas AEFDR

Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil

Introdução: Neoplasia de células dendríticas plasmocitoide blástica (NCDPB) é uma condição rara e agressiva, representa 0,44% de todas as malignidades hematológicas e 0,7% dos linfomas cutâneos. A média de idade é de 61-67 anos, sem distinção étnica, é mais comum em homens (3:1). A sobrevida média é de 10-19 meses, acomete frequentemente pele e tecido cutâneo (64%-100% dos casos), medula (60%-90%) e linfonodos (40%-50%), pode apresentar-se com manifestação leucêmica. **Objetivo**: Descrever caso de NCDPB e revisão de literatura. **Relato de caso**: Feminino, 69 anos, agricultora, com surgimento de tumorações violáceas, indolores e não pruriginosas, inicialmente em região torácica anterior, progressivamente evoluiu com lesões em dorso, membros superiores, inferiores e face, havia sete meses, associadas a sudorese noturna, febre e perda de 4 kg nesse período. Exames laboratoriais sem alterações. Biópsia de lesão de pele com células atípicas, com núcleos irregulares, de características predominantemente intermediárias, com padrão de infiltração difuso na derme, sem acometimento da epiderme. O painel imuno-histoquímico não foi reagente para marcadores específicos de linhagem B, T e mieloide. O conjunto dos achados foi fortemente sugestivo de neoplasia de células dendríticas plasmocitoide blástica, confirmada pela biópsia de medula óssea e imuno-histoquímica com positividade para CD43 e CD56 e positividade fraca para CD45 e focal para CD7. Tomografias de estadiamento mostravam linfonodomegalias em região cervical, axilares, occipital esquerda e supraclavicular direita, media no maior tamanho 0,8 x 0,5 cm. Ausência de linfonodomegalias torácicas e abdominais. Presença de lesão expansiva na pele da região da parede torácica anterior esquerda, media cerca de 5,3 x 2,7 cm nos maiores eixos, com extensão indeterminada aos planos adiposos subjacentes. EC:IVB e iniciado esquema Chop com melhoria progressiva da lesão logo após o primeiro ciclo de quimioterapia. **Discussão**: As formas de manifestação cutânea da NCDPB podem se apresentar de isolada tipo tumoração/nódulo eritematoso (em até 2/3 casos) semelhante a hematoma a nódulos/papulas/máculas disseminados. Morfologicamente é causada por infiltrado de células blásticas de tamanho médio, núcleo de contornos irregulares, cromatina fina. Apresenta índice de proliferação que varia de 20%-80%. Apresenta positividade para CD4, CD43, CD45RA, CD56, pode ser positivo para CD68. TdT é positivo em um terço dos casos. Diferencia-se de outras neoplasias de células dendríticas maduras pela presença do CD56 positivo. Cerca de 25% dos casos podem sofrer transformação para outra neoplasia mieloide, principalmente leucemia mielomonocítica crônica, síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda. A maioria dos casos (80%-90%) apresenta resposta à quimioterapia multidroga inicial, mas é frequente a recidiva, principalmente em pele, partes moles e sistema nervoso central, apresenta resistência aos tratamentos subsequentes. Assim, em primeira remissão os pacientes devem ser encaminhados ao transplante alogênico de medula óssea, se doador compatível e condição clínica para tal.

290 LINFOMA NÃO HODGKIN PÓS-TRANSPLANTE RENAL: UM RELATO DE CASO

Belagamba GN, Navaro ES, Tosim NC, Corvelloni L, Ramos RLM, Cliquet MG, Ferrari NL, Rocha LF

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT) é uma complicação potencial dos transplantes de órgãos sólidos. Em pacientes transplantados, a incidência de câncer é aumentada por causa da terapia imunossupressora e infecções virais (vírus Epstein-Barr, hepatites B e C). A imunossupressão, a que se submetem para que não haja rejeição do órgão, os expõe ao risco de desenvolvimento de neoplasias, principalmente linfoproliferativas pós-transplante. A DLPT ocorre, segundo alguns estudos, em 1% a 3% dos receptores de transplante renal em adultos e está associada a taxas de sobrevida ruins após o diagnóstico. **Objetivo**: Relatar o caso de paciente que desenvolveu linfoma não Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B pós-transplante renal. **Relato de caso**: Paciente masculino, 23 anos, portador de doença renal crônica estágio 5 de etiologia indeterminada, submetido a transplante renal em 2012, foi feita terapia imunossupressora com melfalan, talicromus e prednisona. Um ano após evoluiu com sintomas B e massa abdominal. Em tomografia evidenciou opacidades pulmonares em faixa, de aspecto fibroatelectásico na região paravertebral bilateral; opacidades irregulares paravertebrais com sinais de aumento de partes moles paravertebrais adjacentes ao corpo vertebral de T10; baço com dimensões aumentadas apresentava formações nodulares hipoatenuantes no seu parênquima e linfonodo periaórtico esquerdo. Em biópsia e imuno-histoquímica revelou DLPT, tipo linfoma difuso de grandes células B, subtipo imuno-histoquímico não centro germinativo símile. Após suspensão de imunossupressores, paciente fez cinco sessões de radioterapia (29/3/2013 a 5/4/2013) e seis ciclos de quimioterapia R-Chop (22/5/2013 a 4/9/2013) em que apresentou remissão da doença. Entretanto, evoluiu com rejeição do enxerto e retorno a hemodiálise em 2015. Atualmente, está em avaliação para novo transplante renal. Dessa forma, cabe salientar a importância de acompanhamento no serviço de hematologia após submissão a uma nova terapia imunossupressora para acompanhar a evolução do LNH. **Discussão**: Neoplasias malignas estão entre as mais importantes complicações no pós-transplante renal, com uma incidência muito maior do que na população não transplantada, variam de 1% a 16%. Entre os muitos fatores presentes na fase pós-transplante capazes de induzir uma maior incidência dessa complicação estão as alterações da imunidade induzida pelo uso crônico de agentes imunossupressores, acarretam distúrbios da vigilância imunológica, da estimulação antigênica crônica e da imunorregulação. Existe uma relação entre o uso das drogas imunossupressoras e incidência maior de neoplasias malignas. Esse efeito pode ocorrer através de alterações cromossômicas, conhecidamente induzidas pela azatioprina e ciclosporina-A, ou por outros mecanismos. A importância da imunossupressão na gênese de neoplasias no pós-transplante é mostrada pela regressão de certos tumores com suspensão ou alteração do esquema imunossupressor usado. Um outro fator que influi na gênese das neoplasias no pós-transplante é a suscetibilidade individual, herdada por fatores genéticos, assim como os antígenos HLA. **Conclusão**: DLPT e terapia imunossupressora carecem de mais estudos e a submissão a um novo transplante necessita de avaliação risco *versus* benefício em vista da doença e qualidade de vida do paciente.

291 APRESENTAÇÃO LEUCÊMICA DO LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS ANAPLÁSICAS, ALK-POSITIVO: RELATO DE UM CASO E BREVE REVISÃO DA LITERATURA

Castelli JB[a,b], Zacchi FFS[a], Goncalves MV[a], Sandes AF[a], Chauffaille ML[a]

[a] *Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: O linfoma de grandes células anaplásicas (ALCL), tanto ALK-positivo quanto ALK-negativo, é uma doença linfoproliferativa com usuais disseminação e envolvimento extranodal. A OMS reconhece alguns padrões histológicos do ALCL. No entanto, apenas casos raros da variante de pequenas células são relatados com linfócitos marcadamente atípicos em esfregaços de sangue periférico. **Objetivo**: Alertar para a ocorrência dessa forma rara e de pior prognóstico. **Relato de caso**: Paciente do sexo masculino de 25 anos com história de 15 dias de febre e linfocitose rapidamente progressiva em sangue periférico (quase 77 x 109/L), representada por células linfoides pequenas a médias atípicas com cromatina irregular, cuja imunofenotipagem por citometria de fluxo indicou 18% de células com expressão de CD30, CD45 e CD7, sugeriu linfoma de grandes células anaplásicas leucemizado. Apresentou subsequentemente linfonodo inguinal com crescimento rápido e doloroso (2,5 cm). O PET scan mostrou alta captação em múltiplos linfonodos intrabdominais, mediastinais e de tonsilas, bem como em baço, além de captação intensa no esqueleto axial. A histologia do linfonodo inguinal evidenciou substituição quase total por células lin-

foides grandes, exibiu núcleos grandes e irregulares, raros com aspecto reniforme, citoplasma abundante e mitoses frequentes. Essas células ocupavam os seios e a região paracortical difusamente. A análise imuno-histoquímica mostrou positividade para CD30 (expressão forte nas membranas e padrão dot), ALK-1, CD43, CD4, EMA, TIA-1 e granzyme B, além de positividade fraca para CD45 e CD7, levou ao diagnóstico de ALCL-ALK positivo. A biópsia da medula óssea mostrou cerca de 15% de infiltrado intersticial de células linfoides atípicas isoladas, CD30 e ALK-1 positivas. O estudo citogenético revelou cariótipo 45, X,-Y, t (2; 5) (p23; q35), adicional (4) (p16), - 14, + mar [12] / 46, XY [8]. As alterações genômicas encontradas no FoundationOne® foram a fusão ALK NPM1-ALK, *splicing* do CUX1 no sítio 64-1G> A, FANCA F1263del, truncagem do NPM1 no intron 4 e SDHA R554Q. Apesar da resposta parcial à quimioterapia no início, a doença progrediu e ele veio a óbito três meses após o diagnóstico. **Conclusão**: A apresentação leucêmica do ALCL é agressiva e bastante incomum, encontramos apenas 29 pacientes relatados na literatura, é considerada de prognóstico desfavorável. Devido à sua raridade, o diagnóstico pode ser difícil e retardado e deve basear-se principalmente em características de imunofenotipagem através de estudo imuno-histoquímico e por citometria de fluxo.

292 LINFOMA BALT DISSEMINADO: DOENÇA LOCALIZADA OU DISSEMINADA – RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Piazera FZ[a], Jesus GC[a], Frana MVS[b], Fernandes F[b], Moura M[b], Hercules R[b], Sbardelotto S[c], Vasconcelos RS[b]

[a] *Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Hospital do Câncer Anchieta, São Bernardo do Campo, SP, Brasil*
[c] *GastroClass Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, Brasília, DF, Brasil*

Introdução: Linfomas MALT representam apenas 8% dos diagnósticos de linfomas não Hodgkin em adultos, mas podem significar a maioria dos linfomas em órgãos específicos, representam até 87% dos linfomas pulmonares primários (LPP)[4]. Por outro lado, LPP são uma entidade incomum, consistem em aproximadamente apenas 1% das neoplasias pulmonares, portanto o linfoma BALT primário é considerado raro. Ainda que o linfoma MALT tenha um curso tipicamente indolente, não é incomum que a doença se encontre disseminada ao diagnóstico, relata-se cerca de um terço dos casos. Entretanto, não se mostrou diferença significativa de mortalidade daqueles com doença localizada ou disseminada. **Objetivo**: Descrever um caso de linfoma BALT com disseminação sistêmica associado a infiltração gástrica. **Relato de caso**: Mulher aos 71 anos apresentou quadro de dor ventilatório dependente associada a tosse seca com três semanas de evolução, sem febre, dispneia ou emagrecimento. Negava tabagismo ou exposição ocupacional de risco. Fez radiografia de tórax que evidenciou consolidação em ápice pulmonar direito. As investigações com tomografia computadorizada (TC) revelaram opacidades pulmonares em vidro fosco com nódulos espiculados e não puderam descartar origem neoplásica. Foi feita biópsia guiada por TC (2015) da maior lesão, que revelou proliferação de pequenas células de citoplasma escasso e núcleos hipercorados, cuja análise imuno-histoquímica demonstrou expressão de CD20 positiva, CD79 positiva e Ki67 > 10% positiva, com ausência de expressão de EMA, AE1/AE3, CK7, CK8, RRF-1, vimentina, CD56, cromogranina, sinaptofisina, proteína S-100 e p53, características que favorecem diagnóstico de linfoma de células B. Optou-se por lobectomia pulmonar superior direita com esvaziamento mediastinal em novembro de 2015, operação sem intercorrências, cujo material foi enviado para análise imuno-histoquímica, que reafirmou indicativo de linfoma MALT (CD20 e Ki67 positivos e CD3, CD5, CD23 e CiclinaD1 negativos), margens cirúrgicas livres e linfonodos sem neoplasia. Controle tomográfico de ressecção sem presença de alterações patológicas. Após três anos da cirurgia, evoluiu com dispepsia, fez endoscopia digestiva alta (EDA), que evidenciou gastrite leve do corpo gástrico associada a uma área irregular de 1,2 cm no terço médio da grande curvatura, cuja biópsia revelou lesão linfoproliferativa de células pequenas e *H. pylori*. A análise imuno-histoquímica revelou imunoexpressão difusa de CD20 e Bcl-2 sem coexpressão de CD23, CD10 e CiclinaD1, sugeriu diagnóstico de linfoma MALT, optou-se pelo tratamento antimicrobiano. Uma nova EDA em outubro de 2017 evidenciou persistência da lesão neoplásica com negatividade bacteriana e ecoendoscopia revelou acometimento da mucosa profunda com preservação da submucosa na topografia da lesão sem acometimento neoplásico linfonodal. PET CT demonstrou aumento do hipermetabolismo da opacidade pulmonar no lobo inferior esquerdo de cerca de 50% em comparação com o exame do ano anterior. Levantado o diagnóstico de linfoma MALT em pulmão e estômago, a paciente iniciou o tratamento com rituximabe + clorambucil com resposta completa pulmonar e gástrica. **Conclusão**: Os linfomas BALT podem ao diagnóstico ou durante seguimento se apresentar como doenças disseminadas mesmo que pertençam ao grupo de linfomas indolentes, está-se assim diante de doenças biologicamente diferentes

Palavras-chave: Linfoma; BALT.

293 LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO DE TIREOIDE: RELATO DE CASO

Dalfeor R, Valviesse VRGA, Ribeiro SDM, Goveia LMC, Guimarães LA, Fernandes B, Silva FM, Mesquita CA, Schaffel R, Portugal RD

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

Objetivo: Relatar uma rara apresentação de linfoma de células do manto que acomete a tireoide. **Material e métodos**: Revisão de prontuário e de literatura. **Resultados**: Paciente masculino, 61 anos, hipertenso e diabético, com queixa de surgimento de nodulação cervical anterior que teve início em junho de 2017 com aumento progressivo de seu volume, estendeu-se para toda a região cervical, até que em setembro/2017 evoluiu com dispneia de decúbito, disfonia e disfagia para sólidos, sem sintomas B, foi encaminhado para elucidação diagnóstica no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho. Trouxe avaliação ultrassonográfica cervical que demonstrou aumento importante do lobo esquerdo tireoidiano que adentrava a caixa torácica, foi submetido a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e complementação de investigação com tomografia computadorizada (TC). Exame de imagem evidenciou volumosa massa não individualizada da tireoide que se estendia ao mediastino superior e médio com desvio de traqueia à direita e a infiltrava, associado a múltiplas linfonodomegalias e conglomerados nodais, além de aumento linfonodal em mediastino, cadeia axilar esquerda, hílares hepáticas, mesentéricas, ilíacas comuns, internas, externas, retroperitoniais e inguinais. Sem acometimento aparente de fígado e baço e/ou outras estruturas extranodais. PAAF sugestiva de doença linfoproliferativa. Seguiu-se investigação com biópsia de tireoide com laudo definitivo de linfoma de células do manto (Ciclina D1, CD20 e CD43 positivos com KI67 entre 40%-50%), estádio IVA. **Discussão**: Linfomas de células do manto (LCM) representam 3%-10% dos linfomas não Hodgkin (LNH) e têm sua origem em células B pré-germinativas da zona do manto, com o marco diagnóstico da positividade da Ciclina D1 e o rearranjo BCL [t(11;14)] que leva a proliferação e aumento tumoral, marco de agressividade desse subtipo de linfoma. Menos de 25% dos casos têm sua apresentação inicial em sítio extranodal, os mais comuns são trato gastrointestinal, fígado, baço, leucemizado e sistema nervoso central, com raros casos relatados na literatura de acometimento tireoidiano. Das neoplasias primárias de tireoide, apenas 2%-5% são linfomas, em um estudo estadunidense com 1.400 casos de linfomas primários de tireoide a incidência de LCM foi de cerca de 1%. Dos poucos casos relatados na literatura, três apresentavam quadro não agressivo com pouco envolvimento nodal e KI67 < 10%, dois desses sequer foram submetidos a tratamento quimioterápico. **Conclusão**: Apesar de poucos reportados, apresentamos aqui um caso de LCM com envolvimento tireoideano agressivo que não acompanhou a literatura vigente. O paciente acima descrito foi submetido a três ciclos de Chop intercalados com três ciclos de DHAX e no momento encontra-se em remissão clínica, aguarda transplante autólogo de medula óssea para consolidação do tratamento.

294 PERFIL CLÍNICO-PATOLÓGICO DE PACIENTES COM LINFOMAS NÃO HODGKIN ADMITIDOS EM SERVIÇO MÉDICO DO INTERIOR PAULISTA

Puls ML[a], Puls AAL[b]

[a] *Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil*
[b] *Clínica Gastro-Hematológica Ararense, Araras, SP, Brasil*

Introdução: Os linfomas não Hodgkins (LNH) são um grupo de neoplasmas malignos linfoides com comportamento biológico e clínico diverso, abrangem diversos tumores com elevada variabilidade de

resposta terapêutica. Apresentam elevado interesse médico-científico, uma vez que não têm etiologia bem definida, justificam a necessidade de estudos epidemiológicos acerca do tema. **Objetivo**: Conduzir um estudo transversal baseado em dados clínicos e anatomopatológicos dos pacientes com LNH admitidos em serviço médico de hematologia e hemoterapia do interior do estado de São Paulo. **Material e métodos**: Estudo descritivo, transversal e observacional feito a partir de dados obtidos através da análise de prontuários eletrônicos de portadores de LNH admitidos e atendidos de janeiro de 2012 a dezembro de 2017 por profissionais médicos hematologistas de serviço médico especializado em hematologia e hemoterapia do interior paulista. As amostras anatomopatológicas foram avaliadas morfologicamente com coloração por hematoxicilina e eosina e perfil imuno-histoquímico de acordo com a classificação da OMS para neoplasmas linfoides. Incluídos pacientes vivos, maiores de 18 anos, portadores de LNH, com confirmação patológica. Excluídos pacientes que evoluíram a óbito antes da coleta de dados, menores de 18 anos e sem confirmação patológica. Nossos dados foram comparados com as informações disponíveis na literatura científica especializada, obtida a partir das bases de dados Medline (acessada via PubMed), Scielo, Scopus, Lilacs e Cochrane Library. **Resultados**: Dos 138 pacientes admitidos na instituição, 104 preencheram critérios de inclusão para participar deste estudo. Desses, 64 eram masculinos e 40 femininos. Idade média de 51 anos (22 a 77); 18 pacientes (17,30%) exerciam alguma atividade laborativa rural. Sintomas B estiveram presentes em 99 pacientes (95,12% dos casos); 71 (68,26%) pacientes apresentaram formas agressivas. O estadiamento mais comum encontrado foi o tipo III, seguido do tipo II. A maioria dos pacientes era portador do subtipo LNH difuso de grandes células B (78%), seguido de linfoma folicular (9%) e linfoma marginal (5%). Aplicado o índice internacional de prognóstico para LNH, a maioria dos pacientes (67,30%) apresentou grau III (grupo de risco alto intermediário) seguido de grau IV (alto risco). Todos os pacientes submeteram-se a tratamento quimioterápico (protocolo Chop) e 61% fizeram sessões de radioterapia. Nove pacientes (8,65%) apresentaram infecção pelo HIV. **Discussão**: Apesar de ser descrito na literatura científica especializada que não há diferença de prevalência entre os sexos, nosso estudo obteve um número discretamente maior de pacientes masculinos com LNH. O subtipo histológico mais comum encontrado foi LNH difuso de grandes células B, em concordância com os dados científicos como o subtipo mais comum em adultos. Clinicamente, os LNH sistêmicos apresentam-se em estádio avançado, com envolvimento extraganglionar em 60 a 90% dos casos, em concordância com nossos dados. Os sintomas B, típicos da patologia, estiveram presentes na maioria dos casos. **Conclusão**: O LNH atinge pessoas de diversas faixas etárias, inclusive os jovens. Os sintomas B são extremamente comuns aos subtipos de LNH. Clinicamente, os LNH tendem a apresentar estádios avançados quando diagnosticados. O subtipo de LNH mais comum é o linfoma difuso de grandes células B.

295 LINFOMA SUBCUTÂNEO DE CÉLULAS T PANICULITE-LIKE

Almeida PHCO, Pimenta MBF, Cartaxo M, Fernandes MACF, Caminha BL, Teixeira DCQ, Camargo FX, Pimenta FCF

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Cabedelo, PB, Brasil

Introdução: Os linfomas cutâneos primários de célula T (LCCT) correspondem a um grupo de linfomas não Hodgkin (LNH) com características clínicas e biológicas heterogêneas. São proliferações clonais maligna de linfócitos T ou células *natural killer* (NK) residentes na pele. A atual classificação da OMS para os LCCT lista 13 entidades. Micose fungoide e suas variações, síndrome de Sézary, linfoma cutâneo de grandes células anaplásicas e papulose linfomatoide representam aproximadamente 95% dos LCCT. Quanto ao linfoma subcutâneo de células T paniculitessímile (LSCTPS), é um tipo incomum de LCCT reconhecido como entidade clínico-patológica em 1991. Até 2003, menos de 200 casos haviam sido relatados na literatura de língua inglesa. A neoplasia compromete adultos e crianças e igualmente ambos os sexos. Clinicamente, caracteriza-se por nódulos ou placas eritematosas e infiltradas, raramente ulceradas, solitárias ou múltiplas, envolvem principalmente as extremidades, ou generalizadas, comprometem outras regiões. **Relato de caso**: Paciente feminino, 48 anos, casada, parda, agricultora, natural e procedente da Paraíba, foi admitida com história de nódulos cutâneos desde 2009 e manchas avermelhadas (máculas eritematosas) em face, tronco e MMSS, seguida de atrofia do lado afetado. Por esse período desde o primeiro sintoma, encontra-se em uso de prednisona e cremes cutâneos, houve progressão da doença. Negava alergias. Ao exame físico estava BEG, LOTE, eupneica, sem adenomegalia ou visceromegalia. Referiu ser hipertensa, em uso de losartana e anlodipino, rivotril e uso anterior de metotrexate 7,5 mg e prednisona. Teve acompanhamento dermatológico, mas a doença não foi esclarecida, teve como diagnóstico provável paniculite e consequente tratamento com prednisona 20 mg/d. Fez-se biópsia, que sugeriu linfoma subcutâneo de células T *paniculite-like* comprovado pela análise imuno-histoquímica. Exames laboratoriais mostraram: Hb: 11,7 g/dL; Ht: 34,3%; VCM: 80,1 fl; HCM: 27,3 pg; leucócitos: 7.300/mm³; plaquetas: 387.000/mm³, DHL: 339 UI/L. Demais exames bioquímicos e sorológicos foram normais. Ao seguimento da investigação, a biópsia de medula óssea, não mostrou alterações. Na tomografia por emissão de pósitrons (PET-scan) foi encontrado aumento do metabolismo apenas na pele e subcutâneo, promoveu alterações cutâneas retráteis. Sorologias anti-HIV 1 e 2, HbsAg, anti-HBC, anti-HTLV negativas, CMV IGG 17,46; EBV IgG +. **Conclusão**: Após avaliação global, foi feito implante de cateter e iniciada quimioterapia pelo esquema Choep + Madit, que demonstrou boa evolução clínica, a paciente relatou ausência de surgimento de lesões inéditas e referia remissão subjetiva das lesões existentes. Chamamos atenção para o período prolongado de investigação – quase dez anos – e o diagnóstico prévio distinto que induziu a erro diagnóstico e a prejuízo estético da paciente. Por não haver manifestações sistêmicas e de comprometimento nodal e visceral, está em concordância com a rara disseminação para sítios extracutâneos registrada na literatura.

296 MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM COM MANIFESTAÇÕES OFTÁLMICAS: RELATO DE CASO

Puls ML[a], Puls AAL[b]

[a] *Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil*
[b] *Clínica Gastro-Hematológica Ararense, Araras, SP, Brasil*

Introdução: A macroglobulinemia de Waldenström (MW), também conhecida como linfoma linfoplasmocitário, é uma patologia rara dos linfócitos B caracterizada pela produção monoclonal de IgM, com quadro clínico decorrente de hiperviscosidade. Alterações oftálmicas são descritas, embora sejam raras. **Objetivo**: Relatar caso clínico de MW com manifestações oftálmicas, em comparação com dados da literatura científica, obtidos por meio das bases de dados Medline (acessada via PubMed) e Scielo. **Material e métodos**: Relato de caso descritivo, observacional e qualitativo, feito após revisão do prontuário em comparação com literatura especializada, e com aceite do paciente via Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e aprovação de Comitê de Ética em Pesquisa (aprovação número 01/2018) do serviço médico no qual o paciente foi admitido em consulta particular. **Resultados**: RTS, masculino, 68 anos, branco. Em consulta oftalmológica, sem consultas prévias havia 15 anos, relatou história de visão embaçada em olho esquerdo e perda da visão em olho direito havia três meses. Negava antecedentes de hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes *mellitus*, etilismo e tabagismo. Mucosa palpebral hipocorada 3+/4+. Exame da melhor acuidade visual corrigida demonstrou 20/40 em olho esquerdo e 20/200 em olho direito. Fundoscopia demonstrou exsudatos discretos bilaterais, veias dilatadas e múltiplas hemorragias retineanas bilaterais que circundavam discos ópticos, compatíveis com oclusão bilateral da veia central da retina. Á inspeção, linfonodomegalia cervical à direita, sem sinais flogísticos e indolor à palpação. Referiu que o aumento do linfonodo ocorrera havia seis meses, assim como perda de peso de 10 kg e fadiga. Encaminhado para clínica hematológica com suspeita de MW. Em hemograma solicitado, demonstrou-se pancitopenia, com anemia normocítica normocrômica (hemoglobina de 7,8 g/dL), leucopenia (2,8 x 10^3 mm³) e plaquetopenia (80 x 10^3 mm³). Esfregaço de sangue periférico evidenciou *rouleaux* eritrocitário e atipia linfocitária. Desidrogenase lática de 333 U/L. Transaminases hepáticas, creatinina e ureia sérica dentro da normalidade. Biópsia linfonodal revelou infiltrado difuso linfocitário. Eletroforese de proteínas séricas demonstrou forte pico homogêneo de banda monoclonal IgM em região gama. Biópsia de medula óssea de crista ilíaca apresentou infiltrado linfoplasmocitário de 25% da área amostral total, com múltiplos pequenos

linfócitos B de diferenciação plasmocitoide, bem como padrão infiltrativo intertrabecular, preencheu critérios diagnósticos para MW. Paciente foi acompanhado laboratorialmente (velocidade de hemossedimentação, β2-microglobulina, ureia, creatinina, transaminases hepáticas, coagulograma, hemograma) e encaminhado para serviço especializado para tratamento segundo protocolo mSMART de 2016, com ciclo único de rituximabe. **Discussão**: Paciente apresentou características clínicas e epidemiológicas compatíveis com MW. A condição é mais comum em idosos, como descrito no relato. Nosso paciente apresentou sintomas consuptivos e linfonodomegalia, comuns na condição, e quadro laboratorial compatível com a infiltração medular por células B. No acometimento oftálmico, a queixa de queda da acuidade visual é a mais descrita na literatura. **Conclusão**: O diagnóstico e tratamento adequado puderam ser instituídos após suspeita do oftalmologista, justificaram a importância do conhecimento médico dessa rara condição.

297 RELATO DE CASO – LINFOMA NÃO HODGKIN PRIMÁRIO VAGINAL

Costa EMM[a,b], Barreto ACF[b], Reis GMD[c], Nunes IV[c], Pires E[b], Nascimento LBD[a], Lima JG[d], Pires BC[e], Santos YSD[a], Matos CL[a]

[a] *Faculdade AGES de Medicina, Jacobina, BA, Brasil*
[b] *Instituto de Hematologia de Feira de Santana (IHEF), Feira de Santana, BA, Brasil*
[c] *Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil*
[d] *Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil*
[e] *Centro Diagnóstico Pires (Cedapi), Feira de Santana, BA, Brasil*

Introdução: O linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGC) é uma patologia com variação morfológica e diferentes apresentações clínicas. **Objetivo**: Relatar o caso de um LNHDGC primário vaginal. **Relato de caso**: Paciente sexo feminino, 64 anos, branca, solteira, admitida em unidade de tratamento oncológico por apresentar histórico de secreção vaginal intensa esbranquiçada iniciada em maio de 2017, evoluiu após 15 dias com incontinência urinaria. Negava febre, sudorese noturna ou perda de peso. Procurou atendimento médico urológico, pois iniciou quadro de incontinência urinária. Na investigação urológica foi solicitado exame de imagem – ressonância pélvica compatível com lesão infiltrativa vaginal. Ressonância magnética de pelve evidenciou: lesão infiltrativa que ocupava a parte anterior, lateral direita e posterior da vagina com sinais de infiltração da uretra, contato com a região anterior do reto e músculo elevador do ânus. Ao exame físico não apresentou alterações. Na ocasião estava em uso de sonda vesical de demora, devido à incontinência urinária. Feitos exames laboratoriais, tais como hemograma completo, LDH, função renal e hepáticas normais, sorologias hepatite B, C, HIV negativas, biópsia de medula óssea negativa. Feita biópsia da lesão infiltrativa vaginal, o exame anatomopatológico revelou infiltração por células linfoides malignas que cresciam em um padrão difuso e imuno-histoquímica compatível com LNHDGC centro germinativo – cd20 positivo, bcl 6- positivo, CD 10 negativo, KI67- 80%. Feita tomografia da região cervical, torácica e abdomên superior sem alterações. Feito estadiamento – IV e índice prognóstico IPI baixo risco intermediário – 2 pontos – idade > 60 anos, estadiamento IV. Iniciado protocolo R-Chop – rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona. Apresentou resposta completa com três ciclos de quimioterapia, feitos seis ciclos de Rhop. Após dois ciclos de tratamento, apresentou ressonância pélvica normal. Segue em resposta completa, atualmente com acompanhamento ambulatorial a cada três meses. **Discussão**: Os linfomas correspondem a 3,5% das neoplasias malignas em mulheres e, aproximadamente, 25% desses iniciam-se em tecidos extranodais. A região acometida dos órgãos genitais femininos corresponde a 0,1% a 0,2% dos linfomas. O tipo histológico, a extensão da doença (sistema de estadiamento de Ann Arbor) e a medida dos sintomas da doente e dos achados são determinantes para o tratamento. A ocorrência de sintomas B (fadiga, perda de peso e febre noturna) é rara. Na doença avançada, estádios III-IV, o tratamento consiste em quimioimunoterapia. **Conclusão**: Os linfomas são muitas vezes omitidos no diagnóstico diferencial dos tumores pélvicos devido à sua raridade, bem como à inespecificidade dos sintomas. Não devem, contudo, ser esquecidos, uma vez que a sua abordagem é distinta e a cirurgia pode não constituir a primeira escolha terapêutica. Não existe um consenso estabelecido para o tratamento de linfomas vaginais devido a sua raridade, observa-se o uso opções de quimioimunoterapia e radioterapia.

298 RELATO DE CASO: PACIENTE COM LINFOMA FOLICULAR POLITRATADA EM USO ATUAL DE VENETOCLAX

Nunes AL, Fenili AC, Capra MEZ, Schulz R, Ribas JF, Moreno FL, Villela LP, Schuh H, Vidor S

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

Introdução: O linfoma folicular é um linfoma não Hodgkin indolente, CD20 positivo, originado no centro germinativo do folículo linfático, onde se podem identificar centroblastos e centrócitos, e é de acordo com o número de centroblastos que o linfoma pode ser classificado em Grau 1, 2, ou 3. Clinicamente a doença pode ser assintomática em estágios iniciais ou ter comportamento mais semelhante a um linfoma agressivo, como nos estágios III e IV. Além de caracterizar-se também por múltiplas recidivas com necessidade de vários tratamentos, o linfoma folicular também é tipicamente caracterizado pela presença da translocação t (14; 18) que resulta na superexpressão da proteína antiapoptótica Bcl-2, que, por sua vez, também contribui para a resistência da doença à quimioimunoterapia. O venetoclax é uma droga nova, um inibidor de Bcl-2 estudado para ser usado em LNH com expressão de Bcl-2 refratário ou recidivado. **Objetivo**: Relatar o caso de uma paciente com linfoma folicular com múltiplas recidivas tratada no Hospital Nossa Senhora da Conceição com uso atual de venetoclax. **Relato de caso**: BBSP, 51 anos, foi diagnosticada com linfoma folicular grau 1, CD10, CD20, Bcl-2 e Bcl-6 positivos, em dezembro de 2012 em biópsia de linfonodo cervical, com estágio clínico IV A, fez oito ciclos de R-Chop, com remissão parcial após. Em dezembro de 2014 apresentou progressão da doença, nova biópsia de linfonodo cervical mostrou LNH folicular grau 1, fez oito ciclos de R-CVP com remissão parcial em agosto de 2015, quando iniciou manutenção com rituximabe a cada dois meses. Durante o período de manutenção começou a apresentar dificuldade para deambular, evoluiu com comprometimento ósseo pelo linfoma e foi iniciado R-GDP com término em junho de 2016, seguido de nova progressão, com início do protocolo FC em fevereiro de 2017. Ainda sem resposta completa a paciente iniciou venetoclax em junho de 2017 com dose inicial de 20 mg/dia, com aumento gradual e semanal da dose, até a atual de 400 mg. A paciente tolerou bem a medicação, teve melhoria clínica e laboratorial, está em remissão parcial da doença conforme tomografias de controle. **Conclusão**: O venetoclax, no caso do linfoma folicular, descrito mostrou-se com boa tolerabilidade e com excelente resposta, mantém a paciente estável há pelo menos 13 meses.

299 RELATO DE CASO: LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B PRIMÁRIO DE ESCÁPULA

Moreira ALC, Lima AKM, Oliveira HM, Alves MFAS

Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Mostrar por meio de um relato de caso um LDGCB primário de escápula, assim como sua evolução, pois se trata de um caso raro. **Material e métodos**: Dados coletados por meio da história clínica do paciente e pesquisa na base de dados PubMed. **Relato de caso**: RFSB, masculino, 38 anos, leucoderma. Referiu dor ao elevar o ombro esquerdo (E) desde o fim de 2014; foi ao ortopedista e fez tratamento conservador, fisioterapia e AINE sem melhoria sustentada. Em junho/2015 retornou por pioria da dor, a RNM do ombro E demonstrou sinais de discreta tendinopatia do supraespinhal; RNM cintura escapular E: grande massa expansiva/infiltrativa na escápula esquerda predominava em sua metade inferior e aparentemente infiltrava músculos em contiguidade, sugeria natureza neoplásica (9,5 x 5,8 x 2,7 cm). Fez duas biópsias da lesão (ago e set/2015): ambas negativas para neoplasia maligna e a IHQ sugeriu tumor desmoide, indicado tratamento com AINE, com melhoria parcial da dor, mas com limitação de movimentos e surgimento de tumefação na região escapular superior E. Em maio/2016: RNM escápula E: massa tumoral com as mesmas características, maior diâmetro (11,9 x 4,7 x 8,7 cm) e mantido tratamento com AINE. Em junho/2017: aumento gradual da tumefação escapular com deformidade dorsal evidente. Nova RM com au-

mento das dimensões da lesão expansiva/infiltrativa com epicentro na escápula E estendia-se aos tecidos de partes moles adjacentes (musculatura e tecido subcutâneo), com íntimo contato com os arcos costais posteriores adjacentes (14 x 13 x 7 cm). Linfonodos axilar E, de maior diâmetro 10 mm. Set/2017: nova biópsia (histopatologia e IHQ): linfoma difuso grandes células B (LDGC-B), foi encaminhado ao hematologista. Presença de grande massa visível e palpável na região escapular E indolor à palpação, limites imprecisos com cerca de 20 cm de diâmetro, limitação e dor na elevação e pronação do ombro. Sem linfonodo ou hepatoesplenomegalia palpáveis. PET-CT: grande massa tumoral com acentuado hipermetabolismo (SUV 27,3) na escápula E e musculatura ao seu redor. Leve hipermetabolismo em arcos costais subjacentes à massa (SUV 5,12) e dois nódulos com acentuado hipermetabolismo (SUV 23,54) no contorno anterior do músculo trapézio E. Leve hipermetabolismo em linfonodo media 10 mm axilar E (SUV 2,09). SUV fígado: 2,61. Revisão laboratorial normal. Sorologias negativas. BCI negativa para neoplasia. LDGC-B primário ósseo, estádio IIE, IPI baixo, ECOG 0. Tratamento: R-Chop. Após o 2º ciclo, regressão clínica completa da tumoração escapular e após o 6º ciclo novo PET-CT: remissão metabólica completa (Score 2 Deauville). Julho/2017: cinco meses PFS, clinicamente bem, exame físico normal, recuperação funcional parcial (70%) da articulação ombro E. **Discussão**: O envolvimento ósseo secundário do linfoma é comum, mas o envolvimento primário é muito raro, menos de 1%, 80% LDGCB. Quando presente ocorre mais em idosos e o diagnóstico é retardado, pois os pacientes apresentam sinais clínicos e de imagem inespecíficos. Apresenta classificação própria pela OMS desde 2013. A avaliação da resposta ao tratamento é muito difícil, porque as anormalidades radiográficas geralmente persistem, mesmo após tratamento bem-sucedido. O PET é melhor do que a TC para estadiamento e avaliação da resposta ao tratamento. **Conclusão**: Não há evidências conclusivas sobre o melhor regime terapêutico para tratar linfoma primário de osso. Assim, o caso apresentado mostra estadiamento tardio com remissão completa da doença.

300 RELATO DO CASO: INFILTRAÇÃO MACIÇA DA TIREOIDE EM PACIENTE COM RECIDIVA DE LINFOMA DO MANTO

Polimeno NC[a,b], Servantes AP[a], Costa VA[a]

[a] *Medite Medicina Diagnóstica e Terapêutica, Bragança Paulista, SP, Brasil*
[b] *Hospital e Maternidade Albert Sabin, São Paulo, SP, Brasil*

Relato de caso: Paciente feminino, 63 anos, encaminhada por linfonodomegalia supraclavicular esquerda havia quatro meses. Trazia tomografia computadorizada do pescoço e tórax que mostrava aumento de linfonodos cervicais, o maior deles com 2,5 cm. Foi então encaminhada para a ressecção do linfonodo suspeito. Como morbidade cirúrgica desenvolveu fístula linfática supraclavicular esquerda. O laudo anatomopatológico inicial sugeriu processo linfoproliferativo neoplásico e o estudo imuno-histoquímico revelou positividade para CD20, CD43 e Ciclina D1 e KI-67 de 60%, consistente com o diagnóstico de linfoma do manto. O PET-CT revelou captação em linfonodos cervicais, axilares, inguinais, abdominais e no baço. Exames hematológicos e gerais não revelaram outras alterações. Com estadiamento IIIS, iniciou tratamento quimioterápico com: rituximabe (700 mg), ciclofosfamida (1.400 mg), doxorrubicina (90 mg), prednisona 100 mg VO/dia/5 dias a cada 21 dias e bortezomibe (2,4 mg) no D1, D4, D8 e D11 de cada ciclo. Fez seis ciclos, entre outubro de 2015 e abril/2016, após os quais o PET-CT revelou desaparecimento das captações vistas no exame inicial e nenhuma nova área acometida. Manteve-se em remissão até julho/2017 (17 meses), quando notou aumento no volume de seu pescoço. O médico clínico que a atendeu solicitou ultrassom da tireoide, que revelou evidente aumento no volume da glândula à custa de numerosos nódulos que variavam de 0,14 a 0,93 cm associados a linfonodo cervical esquerdo com 3 x 1,7 cm. O T4 livre 1,17, o TSH elevado = 7,68 e anticorpos anti-TPO e tireoglobulina foram negativos. Por recomendação do médico clínico, ficou em observação. Em janeiro/2018 nos procurou por pioria de seu estado geral, perda de peso, sudorese noturna e alterações no hábito intestinal. No exame físico notou-se aumento da tireoide, de linfonodos cervicais e esplenomegalia (10 cm RCE). Colonoscopia revelou nodulações ileocecais e a biópsia mostrou hiperplasia linfoide suspeita. Novo PET-CT mostrou captação em todas as cadeias linfonodais, no baço e baço acessório, na tireoide com captação global, nodulação ileocecal e retosigmoide. Com a recidiva do linfoma do manto (estadiamento IV), reiniciamos o tratamento com ibrutinibe 560 mg VO/dia associado ao rituximabe 700 mg a cada 21 dias. Após o terceiro mês de tratamento o aumento da tireoide, dos linfonodos e do baço involuiu e os sintomas "B" desapareceram. Em junho/2108 a paciente foi internada por neutropenia febril e a dose do ibrutinibe foi reduzida para 420 mg/dia. Em julho/2018 recebeu a sexta dose de rituximabe e aguarda para refazer o PET-CT. **Discussão**: A forma mais comum de associação entre linfomas e a tireoide é o linfoma primário da tireoide, forma pouco comum, representa 2% a 5% dos tumores da glândula e menos de 3% de todos os linfomas não Hodgkin extranodais. A forma primária mais frequente é o linfoma difuso de grandes células B – CD20 positivo, que representa 70% dos casos, que em geral está associado à presença prévia de tireoidite de Hashimoto. O linfoma MALT representa 15% a 30% dos casos. O linfoma das células do manto participa com menos de 1% dos casos de envolvimento da tireoide, que pode ser primário ou secundário à doença disseminada, como o caso aqui apresentado.

301 SARCOMA HISTIOCÍTICO: UMA DOENÇA MUITO RARA E AGRESSIVA – RELATO DE DOIS CASOS

Bucci KB, Filho LJM, Barros DR, Teixeira LLC, Americo AD, Feres CCGP, Brisolla HRGB, Campêlo DHC, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brazil

Introdução: Sarcoma histiocítico (SH) é uma neoplasia maligna com diferenciação para células histiocitárias. É muito rara, com incidência estimada em menos de 1% do total das neoplasias hematológicas. Acomete mais indivíduos do sexo masculino, com predileção pela sexta década de vida, e o prognóstico costuma ser muito ruim, com sobrevida média global de seis meses. Pode apresentar-se como uma doença extranodal ou disseminada. Sua etiologia é desconhecida e pode ocorrer em isolamento ou em associação com outras condições hematológicas, essa última é descrita como condição de pior prognóstico, assim como a apresentação clínica disseminada da doença. O diagnóstico costuma ser difícil e a imuno-histoquímica caracteriza-se pela positividade de CD68, lisozima, CD4 e CD163. Não existe consenso terapêutico. Nos casos de doença localizada, preconiza-se a exérese cirúrgica, se possível, assim como radioterapia associado à quimioterapia. Nos casos de doença disseminada, preconiza-se quimioterapia e, se possível, transplante de medula óssea (TCTH) alogênico de consolidação. **Objetivo**: Relatar dois casos de pacientes com diagnóstico de sarcoma histiocítico. **Relatos de caso**: 1) Paciente do sexo feminino, 56 anos. Achado de massa abdominal após queixa de inapetência. Feita biópsia que sugeriu o diagnóstico de linfoma não Hodgkin de pequenas células (baixo grau). Foi tratada com três ciclos de R-Chop. Em PET CT interim após o terceiro ciclo, evidenciado desaparecimento da captação em massa abdominal inicial, mas aparecimento de múltiplos linfonodos captantes em abdome, pelve e inguinais. Feita biópsia de linfonodo inguinal com evidência de SH (imuno-histoquímica positiva para CD68, lizosima e Ki-67 de 40%). Detectada mutação no BRAF V600. Medula óssea sem comprometimento. Internada e iniciado tratamento com protocolo CLAG-M. Atualmente, encontra-se pós-primeiro ciclo da quimioterapia, com programação de fazer PET CT para avaliar resposta à quimioterapia e encaminhamento para TCTH alogênico assim que possível. 2) Paciente do sexo masculino, 31 anos, previamente hígido. Evoluiu com quadro de sudorese noturna, síndrome consuptiva, febre diária e dor intensa em flanco esquerdo associada ao aparecimento de massa em região esternal e em flanco esquerdo. Feita biópsia da massa com achado de SH (imuno-histoquímica positiva para lisozima, vimentina, CD68, CD 43, CD99 e FLI-1, Ki-67 de 50%). Hemograma com anemia normocítica e medula óssea livre de comprometimento. Paciente com programação de iniciar quimioterapia (protocolo CLAG-M) e aguarda doador compatível para fazer TCTH alogênico. **Discussão**: Sarcoma histiocítico é um tumor agressivo e de prognóstico sombrio. Além de ter a complexidade diagnóstica, não há diretriz estabelecida do cuidado para o tratamento. Há poucos relatos de TCTH e não se sabe o regime ideal de condicionamento. Independentemente do regime de tratamento, os casos com doença multifocal têm prognóstico mais reservado e mesmo os casos com doença localizada têm alta taxa de recaída meses após o tratamento.

302 LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B PRIMÁRIO DA COLUNA VERTEBRAL

Faial LCM[a,b], Von-Held AR[b], Heymann AA[b], Silva RMCRA[a], Pereira ER[a], Faial CSG[a]

[a] *Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[b] *Hospital Universitário São José do Avaí, Itaperuna, RJ, Brasil*

Objetivo: Relatar um caso de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B primário da coluna vertebral. O estudo justifica-se pela raridade da ocorrência de linfoma não Hodgkin primário do osso. **Material e métodos**: Os dados foram coletados do prontuário da paciente. **Relato de caso**: Mulher de 45 anos, branca, com história de dor em região lombar e interrupção da deambulação havia um mês. A ressonância nuclear magnética elucidou massa tumoral que infiltrava os corpos vertebrais L4-L5 com invasão do canal medular e compressão da cauda equina. Foi submetida a laminectomia L5-S1 por compressão medular com extensão cóccix-sacro, cuja coleta de material ósseo revelou a expressão de CD20, com índice de proliferação de 70% pelo KI-67 e negativo para AE1AE3, CD3 e CD30, consistente com infiltração por linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B ósseo. Iniciada terapia citorredutora com protocolo rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona, analgesia, fisioterapia. A paciente recebeu três ciclos de quimioterapia, evoluiu com melhoria da dor, com retomada da posição ereta sob os cuidados da fisioterapia. No 21º dia após o terceiro ciclo evoluiu com disúria, foi diagnosticada infecção urinária segundo exame de urina e urinocultura, recebeu antibioticoterapia conforme antibiograma. Apresentou dispneia súbita e evoluiu para insuficiência respiratória aguda e óbito por tromboembolismo pulmonar. **Discussão**: O linfoma não Hodgkin primário do osso é uma condição clínica menos usual e representa 2% de todos os linfomas em adultos e corresponde a menos de 5% dos linfomas extranodais, com predomínio do tipo histológico B. Envolve qualquer sítio do arcabouço ósseo, com predileção por osso com persistência de medula óssea. Entre os ossos longos, o fêmur é o mais acometido, também atinge ossos da cintura pélvica e coluna vertebral. O tumor primário da coluna vertebral é raro e representa cerca de 20% todas as malignidades nessa topografia, geralmente manifesta-se com dor e/ou fratura patológica. **Conclusão**: Trata-se de um caso de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B primário da coluna vertebral. O reconhecimento dessa ocorrência incomum ajuda o diagnóstico preciso e o distingue de outras malignidades ósseas, haja vista que o linfoma não Hodgkin primário ósseo apresenta quimiossensibilidade e prognóstico promissor.

303 LINFOMA EXTRANODAL T/NK, TIPO NASAL – AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL E EPIDEMIOLÓGICA EM POPULAÇÃO PREDOMINANTEMENTE NÃO ASIÁTICA EM UM SERVIÇO BRASILEIRO DE REFERÊNCIA

Rosa LI, Silva-Junior WF, Abdo ANR, Rocha V, Pereira J

Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Linfoma extranodal NK/T, tipo nasal (ENKL-NT), é um subtipo raro e altamente agressivo de neoplasia linfoide, predomina em populações asiáticas e na América Latina, com prognóstico limitado e alto impacto na qualidade de vida. O objetivo deste estudo é descrever as características clínico-laboratoriais e a sobrevida em pacientes de um centro de referência. **Material e métodos**: Análise retrospectiva de pacientes diagnosticados com ENKL-NT no serviço de hematologia da FMUSP. **Resultados**: Foram identificados 24 pacientes com ENKTL-NT em nosso banco de dados, diagnosticados entre maio/2002 e fevereiro/2018. A mediana de idade ao diagnóstico foi 49 (19-74) anos, com predomínio masculino (58%) e identificação de descendência asiática em três (12%) pacientes. O estádio localizado (I/II) foi predominante (83% dos casos) e apenas um caso apresentou doença extranasal com acometimento cutâneo isolado. Dois pacientes (8%) apresentaram infiltração de sistema nervoso central comprovada por ressonância nuclear magnética e citologia oncótica positiva no líquido cefalorraquidiano. A avaliação de funcionalidade pelo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) demonstrou 62% de pacientes com escore inferior a 2 ao diagnóstico. A presença de infecção de sítio tumoral ocorreu em 54% e a aplicação dos índices prognósticos específicos para linfomas NK (PINK) evidenciou predomínio de pacientes de baixo risco (65%). Houve positividade para o antígeno CD30 em 47% e presença de alto índice proliferativo (Ki-67) em 96% dos casos. Quimioterapia à base de antraciclinas (Chop-*like*) predominou como estratégia de primeira linha (54%), seguida por esquemas de radioterapia e quimioterapia concomitantes (CCRT) em 25%, protocolo LVP (8%), Smile (4%) e GDP (4%). Um dos pacientes foi tratado em serviço externo, sem registro do protocolo inicial. Radioterapia foi parte do tratamento em 83% dos casos, com predomínio de estratégias sequenciais (58%) e doses entre 40-50 Gy (53%). Neutropenia e mucosite Grau 3/4 ocorreram em 83% e 38% dos registros, respectivamente. Resposta completa após primeira linha ocorreu em 50% dos casos, com recaída/progressão de doença em 33%. O esquema de resgate incluiu protocolos com L-asparaginase em 88% dos casos. Treze (54%) óbitos foram registrados, mais frequentemente associados a infecção (72%). A mediana de seguimento foi de sete anos, com sobrevida global estimada de 50% em cinco anos pelo método de Kaplan-Meier (IC 95%). **Discussão**: Nossos dados evidenciam os desafios do tratamento intensivo de pacientes com ENKTL-NT devido à frequente toxicidade hematológica e complicações infecciosas, corroboram, além disso, os dados publicados de altas taxas de recaída com uso de terapia à base de antraciclina. As elevadas taxas de mortalidade e progressão em nossa casuística podem ser explicadas pelas complicações infecciosas, dificuldade de início imediato de radioterapia e necessidade de melhoria nas terapias de apoio. **Conclusão**: A casuística apresentada evidencia dados semelhantes aos publicados com relação ao estadiamento e à estratificação prognóstica, mas apresenta maior toxicidade e menor taxa de sobrevida em relação à literatura, reflete as limitações de apoio clínico e a dificuldade de adaptação de tratamentos oncológicos intensivos na população brasileira.

304 PACIENTE COM DIAGNÓSTICOS SEQUENCIAIS DE LINFOMA HODGKIN E NÃO HODGKIN, ATINGINDO REMISSÃO COMPLETA E RECIDIVA DA DOENÇA – RELATO DE CASO

Oliveira VDRES[a], Moraes LD[a], Castro HP[a], Kersting VRC[a], Cunha AC[a], Guimarães MX[a], Lacerda IS[a], Júnior RCS[a], Sousa LA[a], Ferreira FSB[b]

[a] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Hospital Sírio-Libanês, Unidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil*

Objetivo: Relatar caso de paciente com linfoma folicular e linfoma de Hodgkin sequencialmente, ambos tratados e com remissão completa, seguidos de recidiva de linfoma folicular. Discutir relação entre as doenças, considerar possível caso de linfoma composto ou secundário. **Material e métodos**: Consulta aos arquivos médicos e revisão bibliográfica. **Resultados**: Paciente de 53 anos, sexo masculino, portador de linfoma folicular, diagnosticado em janeiro de 2013, estadiamento IVB, FLIPI de alto risco, submetido a seis ciclos de R-Chop (término em maio de 2013), com remissão completa e protocolo de manutenção Prima (início em agosto de 2013). Em fevereiro de 2014, apresentou linfonodomegalias retroperitoniais, biópsia compatível com linfoma de Hodgkin. Paciente submetido a quatro ciclos de R-ICE (início em fevereiro de 2014 e término em abril de 2014) e transplante autólogo de medula em junho de 2014, atingiu remissão completa. Em fevereiro de 2016, houve recidiva da doença na região cervical, a biópsia mostrou linfoma folicular. Paciente permanece em observação, por não cumprir critérios de tratamento até o presente momento. **Discussão**: Em casos raros, o linfoma de Hodgkin (HL) e o não Hodgkin derivados de células B, como o linfoma folicular (FL), podem ocorrer no mesmo paciente, de forma simultânea ou seriada. O paciente apresentou ambos sequencialmente, em menos de dois anos, com diagnósticos independentes. Dessa forma, discutimos a possível existência de um linfoma composto que fugiu à detecção na imuno-histoquímica à biópsia, por estarem localizados em sítios anatômicos distintos, ou de linfomas que não guardam entre si relação clonal, com origens diferentes. O linfoma composto é definido pela coexistência de dois ou mais linfomas distintos em um mesmo órgão ou tecido. Sua incidência varia entre 1% e 4% dos linfomas, pode ser composto de dois linfomas não Hodgkin diferentes ou de um não Hodgkin com um Hodgkin. O tratamento deve levar em consideração ambos os subtipos histológicos presentes e o prognóstico é variável, depende principalmente do subtipo mais agressivo. Em revisão de literatura, já foi descrita relação clonal entre HL e FL. Contudo, em pacientes cuja apresentação foi sequencial, essa relação não ocorre com frequência. A investigação clínica do paciente deve perpassar as hipóteses

propostas, avaliar a presença de um linfoma composto com relação clonal ou secundário, adequar a proposta terapêutica mais conveniente. **Conclusão**: A associação entre linfomas HL e FL já foi bem descrita, pode apresentar-se de forma conjunta em alguns casos. É importante considerar a opção de um linfoma secundário ou composto tendo em vista os diferentes alvos e planos terapêuticos, parte-se principalmente do diagnóstico oportuno, especialmente na vigência de falha terapêutica ou recidiva.

305 RELATO DE CASO: LINFOMA PLASMOBLÁSTICO EM PACIENTE HIV NEGATIVO

Matias JO[a,b], Ferraz RP[a], Rodrigues JAD[b], Cunha CS[b], Guedes CDM[a,b], Casali ARL[a]

[a] *Santa Casa de Misericórdia de Barra Mansa (Oncobarra), Barra Mansa, RJ, Brasil*
[b] *Hospital Unimed Volta Redonda, Volta Redonda, RJ, Brasil*

Objetivo: Discutir e divulgar o linfoma plasmoblástico em um paciente não acometido pelo vírus HIV mostrando a importância de suspeitar da doença mesmo em paciente não imunodeprimido. **Material e métodos**: Análise retrospectiva de um caso de linfoma plasmoblástico em acompanhamento na Oncobarra, Barra Mansa, RJ. Para a revisão de literatura, foram levantados artigos sobre o tema nas bases de dados dos sites SciELO e PubMed. **Resultados**: O caso relata um paciente masculino de 44 anos com lesão destrutiva com invasão de partes-moles do seio maxilar esquerdo com extravasamento do tumor pela boca e invasão da narina esquerda. Diagnosticado com linfoma plasmoblástico estágio IIEB e feito exames laboratoriais sendo o teste de HIV negativo. Iniciado protocolo EPOCH e MADIT para profilaxia do SNC, além disso feito 25 sessões de radioterapia. PET-TC após término de tratamento negativa. Doença encontra-se em remissão. **Discussão**: Linfoma plasmoblástico (LPB) é uma variante do linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LDGCB), geralmente associado aos pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e ao vírus Epstein Barr (EBV). Atinge preferencialmente o sexo masculino com média de 58 anos e com comprometimento predominante da cavidade oral. Na última década têm sido relatados casos de LPB que acometem sítios extraorais e indivíduos imunocompetentes. O LPB apresenta caraterísticas imunofenotípicas plasmacitoides, com negatividade para marcadores das células B (CD20, CD79a e PAX5) e CD45, e imunorreatividade forte para marcadores de plasmócitos (VS38c, CD38, IRF4 e CD138). O seu diagnóstico é feito pela evidência de proliferação difusa de células neoplásicas que se assemelham a imunoblastos B com imunofenótipo de plasmócitos. Apresentam uma evolução agressiva, com elevada disseminação à data do diagnóstico. A sobrevida mediana desses doentes é de 15 meses. **Conclusão**: A doença do paciente apresenta características importantes que o enquadram no diagnóstico de linfoma plasmoblástico, como sexo masculino, localização da lesão e os marcadores da biópsia. O que torna o caso raro é o fato de o paciente ser HIV negativo, já que a doença é mais comum quando há positividade para tal vírus.

306 LINFOMA B INTRAVASCULAR SE APRESENTANDO COMO SÍNDROME DA CAUDA EQUINA – RELATO DE CASO

Komorowski R, Fernandes MS, Schaan MD, Oliveira JW, Sato DK, Tomasi G, Bitencourt LR

Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: O linfoma B intravascular de grandes células (LBIGC) é doença rara caracterizada pela proliferação neoplásica de células linfoides no interior de capilares, pequenas veias e artérias, não há células linfoides circulantes ou massa linfoide extravascular. Originalmente descrito como *angioendotheliomatosis proliferans systematisata* em 1959, há pouco mais de 300 casos relatados. Afeta mais frequentemente mulheres na sétima década de vida. O diagnóstico pode ser difícil pela tendência de a doença apresentar sintomatologia altamente variável e inespecífica, além de tardia. **Objetivo**: Descrever caso raro de linfoma intravascular com síndrome da cauda equina como sintoma de apresentação. **Relato de caso**: Mulher, 64 anos, com parestesias em membros inferiores (MsIs) havia cerca de seis meses e pioria gradual até evoluir com redução de força muscular, associada à perda de peso (5 kg em um mês) e incontinência urinária e retenção fecal instaladas abruptamente. Sem histórico de febre ou quadro gripal nem uso de medicamentos. Ao exame físico: placa eritêmato-acastanhada de superfície irregular (nodularidades) com espessamento da pele e infiltração de tecido subcutâneo em face medial de ambas as coxas associada a discretos calor e eritema adjacentes; força grau IV em MsIs; flexão plantar grau IV à direita e III à esquerda; reflexos patelares 2+; arreflexia de aquileus; hipoestesia tátil proeminente em L1 e discreta de L2 a L5; sensibilidade vibratória e proprioceptiva consciente normais. Investigação considerou síndrome neurológica paraneoplásica. Laboratório: anemia normocítica leve; VSG 114 mm; normocalcemia; eletrólitos, função renal e hepática normais; marcadores inflamatórios (fator reumatoide, C3/C4, FAN, ANCA, crioglobulinas) negativos, bem como VDRL e sorologias virais (hepatites B/C, HIV). Líquor: um eritrócito, quatro leucócitos (mononucleares), glicose e proteína normais, culturais negativos, citológico negativo para células malignas. Ressonância magnética (RM) – coluna lombossacra: mínimo espessamento da cauda equina com pequeno foco de hipersinal T2 e impregnação pós-gadolíneo. RM – crânio: áreas subcorticais de hipersinal em Flair e discreta impregnação do gadolínio em lobo frontal e parietal direitos, substância branca profunda e região hipotalâmica esquerda. RM – coxas: áreas de hipossinal T1 e hipersinal T2 significativas após impregnação com gadolíneo na medular de ambos os fêmures, além de edema, infiltração e impregnação pelo contraste nas regiões anteromediais do subcutâneo das coxas e fáscias. Tomografia – tórax: linfonodomegalias patológicas em cadeias mediastinais subcarinal, periesofágica e hilar esquerda. Feita biópsia da lesão cutânea em coxas: anatomopatológico e imuno-histoquímica compatíveis com linfoma difuso de grandes células B intravascular (Ki67 [MIB-1]: índice de proliferação celular de cerca de 98%). PET-CT mostrou comprometimento difuso por doença linfoproliferativa. Iniciado tratamento com R-Chop por seis ciclos. PET-CT feito após o terceiro ciclo de R-Chop mostrou remissão completa; RM – crânio normal. Paciente ainda permanece com necessidade de autocateterismo vesical e segue com fisioterapia motora para reabilitação. **Conclusão**: LBIGC é neoplasia rara e agressiva com alto índice proliferativo. Sistema nervoso e pele são os órgãos mais frequentemente envolvidos, podem se disseminar para coração, pâncreas, fígado, baço, rins, tireoide, suprarrenal e medula óssea. Neste caso houve excelente resposta ao tratamento, ainda que tenham permanecido sequelas neurológicas.

307 LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS B ALK POSITIVO COM APRESENTAÇÃO INICIAL PREDOMINANTEMENTE ÓSSEA: RELATO DE CASO RARO E REVISÃO DA LITERATURA

Seiwald MCN, Moraes PHA, Marquez GL, Fonseca ARBM, Pereira AD, Shcolnik R, Goncalves MC, Oliveira CRGCM, Novis Y, Rodrigues CA

Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O linfoma de grandes células B ALK positivo (LGCBALK+) é um tipo de linfoma agressivo muito raro, responsável por < 1% dos linfomas difusos de células B. Ele é mais frequente no sexo masculino (5:1), principalmente em pacientes mais jovens, mas pode ocorrer em todas as idades (9-85 anos). Cerca de 60% dos casos se apresentam com estádio clínico (EC) avançado (III-IV), é comum o acometimento nodal ou a massa mediastinal. O diagnóstico é confirmado pela presença de células de grande tamanho com núcleo redondo pálido e nucléolo central grande com abundante citoplasma acidofílico, positividade para ALK, EMA, CD138, IRF4/MUM1, marcadores de células B (CD20, CD79a e PAX5) e CD30 negativos ou fracamente positivos em algumas células, além de ter também positividade para CD4, CD57 e CD43. O prognóstico costuma ser ruim com mediana de sobrevida global (SG) de aproximadamente 11 meses. **Relato de caso**: Paciente masculino de 24 anos previamente hígido iniciou quadro de dor óssea, além de febre esporádica, foi inicialmente investigado para causas comuns, sem definição diagnóstica. PET-CT quatro meses após início do quadro mostrou captação em linfonodos cervicais e ilíacos comuns e externos direitos, além de infiltrado ósseo em calota craniana, coluna toracolombar, bacia, úmero e fêmur proximal, com SUV max 24,2. Apresentava também anemia (Hb 10 g/dL) e aumento de desidrogenase lática (862 u/L). Feita biópsia de osso ilíaco direito, que mostrou alta celularidade com células de tamanho grande, com citoplasma acidofílico, algumas bi e trinucleadas, com nucléolos presentes e presença de linfócitos pequenos de permeio, CD20-, CD4+, CD3+ em raras células, CD30-, CD5-, EMA +, CD15-, ALK+, CD10+, MUM1+, CD138+, CD45- e Ki67 60% na IHQ. Assim

foi confirmado o diagnóstico de LGCBALK+, EC IVB. Optou-se por fazer seis ciclos de Chop, com resposta completa ao PET-CT do fim de tratamento e consolidação com transplante autólogo de medula óssea. No momento paciente segue bem e sem evidência de doença três meses após o transplante. **Discussão e conclusão**: O LGCBALK+ é um tipo de linfoma muito raro com ao redor de 135 casos descritos na literatura, este é apenas o segundo caso descrito com apresentação predominantemente óssea inicial. Devido à raridade, não há um tratamento padrão e a maioria dos relatos sugere esquemas Chop-like. O prognóstico é ruim com SG em cinco anos de 37% e de 8% em EC avançados. Devido à agressividade e ao mau prognóstico, optou-se por fazer consolidação com transplante autólogo no caso descrito acima, apesar de resposta completa após seis ciclos de Chop. Embora seja raro, o LGCBALK+ pode ser erroneamente não diagnosticado, devido à semelhança morfológica e imunofenotípica com outras doenças hematológicas, é importante o conhecimento desse raro linfoma e de suas características para abordagem correta.

308 PEPC ESQUEMA ORAL METRONÔMICO NO TRATAMENTO DE LINFOMA NÃO HODGKIN: EXPERIÊNCIA DE CENTRO ÚNICO

Seiwald MCN, Fonseca ARBM, Marquez GL, Moraes PHA, Ferreira AM, Serpa MG, Tucunduva L, Rocha V, Rodrigues CA, Novis Y

Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Muitos pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH) refratário e recidivado são incapazes de tolerar terapias mais intensivas. A quimioterapia metronômica é uma estratégia com menos toxicidade e eficácia comprovada que proporciona qualidade de vida. O esquema baseado em prednisona, etoposido, procarbazina e ciclofosfamida oral (PEPC) mostrou taxas de resposta de aproximadamente 70% e resposta completa (RC) de 30% a 45%, com uma mediana de sobrevida livre de progressão (SLP) ao redor de 10 meses em linfoma do manto. Esse esquema pode ser associado a rituximabe e talidomida (RT-PEPC). **Objetivo**: Descrever a nossa experiência terapêutica com PEPC em pacientes portadores de LNH. **Material e métodos**: Análise de prontuários de seis pacientes com LNH de agosto de 2008 a outubro de 2016, submetidos a tratamento baseado no esquema oral PEPC (P 20 mg, E 50 mg, P 50 mg e C 50 mg diários ou três vezes na semana) associados ou não a RT ou lenalidomida 10 mg/dia. **Resultados**: Durante o período de oito anos, seis pacientes foram submetidos a esquema baseado em PEPC; desses, quatro eram do sexo masculino. Os tipos de LNH foram: linfoma do manto, linfoma linfoblástico, linfoma difuso de grandes células B rico em T, linfoma T periférico SOE e linfoma folicular grau 3A. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 64 anos (57-78). O primeiro iniciou PEP-C em 1ª linha devido a status frágil, um em 2ª linha, um em 4ª linha, dois em 5ª linha e um em 6ª linha de terapia. Os esquemas prévios usados foram R-Chop, Choep, Hyper-CVAD, R-DA-Epoch, R-Gemox, entre outros. Quatro tiveram RC à 1ª linha de terapia, um dos pacientes com linfoma de manto e outro com linfoma folicular foram primariamente refratários. A paciente com linfoma T periférico fez transplante de medula óssea (TMO) autólogo após a 1ª linha, um dos pacientes com linfoma do manto após a 5ª linha de terapia e o paciente com linfoma linfoblástico tinha recidivado como LLA, estava sem condições clínicas para TMO ou quimioterapia intensiva. A mediana de tempo entre o diagnóstico inicial e o início do PEP-C foi de 17 meses (0-71). Dos seis pacientes, um fez PEPC, três associado a RT, um a R e um a lenalidomida. A mediana de duração do tratamento foi de 11,5 meses (3-22), levou-se em consideração que uma das pacientes iniciou há três meses e ainda está em tratamento. Dois tiveram RC, uma resposta parcial e três doença estável. Um faleceu por progressão de doença 12 meses após o início, dois conseguiram fazer TMO alogênico; um em RC pós-11 meses de PEPC e outro após mais três linhas de terapia, ambos faleceram por TRM precoce e o paciente que iniciou PEP-C como 1ª linha, apesar de ter tido RC pós-sete meses, faleceu por progressão de doença após mais duas linhas cinco anos após. Todos os pacientes toleraram bem o tratamento e o evento adverso mais comum foi neutropenia, porém sem aumento no número de eventos infecciosos. **Discussão e conclusão**: A terapia metronômica se mostra eficaz com boa tolerabilidade em pacientes com linfomas recorrentes, como os descritos neste trabalho. Além de ser uma terapia de fácil administração e custo relativamente baixo, mostra-se uma escolha atrativa tanto em instituições privadas como públicas. A taxa de SLP foi similar aos estudos previamente publicados, assim como seu perfil de toxicidade. Acreditamos que esse tipo de tratamento seja excelente opção em pacientes politratados ou naqueles sem condição de quimioterapia intensiva em 1ª linha ou com resultados ruins a esquemas convencionais.

309 RELATO DE CASO: PACIENTE COM SÍNDROME DE SJÖGREN E LINFOMA NÃO HODGKIN DE ZONA MARGINAL EXTRANODAL

Matias JO[a,b], Ferraz RP[a], Rodrigues JAD[b], Cunha CS[b], Guedes CDM[a,b], Casali ARL[a]

[a] *Santa Casa de Misericórdia de Barra Mansa (Oncobarra), Barra Mansa, RJ, Brasil*

[b] *Hospital Unimed Volta Redonda, Volta Redonda, RJ, Brasil*

Objetivo: Discutir a importância da associação entre síndrome de Sjogren e linfoma não Hodgkin. **Material e métodos**: Análise retrospectiva de um caso de síndrome de Sjögren e linfoma não Hodgkin na Oncobarra, em Barra Mansa (RJ). Para a revisão de literatura, foram levantados artigos sobre o tema nas bases de dados dos sites SciELO e PubMed. **Resultados**: Paciente de 37 anos apresentava edema de região cervical sem presença de sinais flogísticos. Ultrassonografia cervical evidenciou aumento de glândulas parótidas, destacaram-se nódulos anecoicos que mediam 5 cm x 3 cm e glândula tireoide sem alterações. Por meio da biópsia, diagnosticada síndrome de Sjögren e dos marcadores autoimunes apenas o anti-Ro apresentou positividade. Iniciado tratamento com roquinol e prednisona. Surgimento de novo linfonodo, biópsia e imuno-histoquímica evidenciaram linfoma não Hodgkin de zona marginal extranodal (MALT). Feitas biópsia da medula óssea e tomografias para estadiamento e iniciado protocolo Chop. **Discussão**: A síndrome de Sjögren (SS) é um distúrbio autoimune sistêmico que atinge com maior prevalência o sexo feminino numa proporção de 9:1. Nessa doença, as células epiteliais das glândulas exócrinas (sobretudo as glândulas lacrimais e salivares) dão origem a um processo inflamatório que produz os sintomas característicos: xeroftalmia (olho seco) e xerostomia (boca seca), é por muitos designada como "síndrome seca". Ao longo dos anos, vários estudos têm associado certas condições inflamatórias crônicas e autoimunes (inclusive AR, LES, SS, doença celíaca e tireoidite crônica) a um aumento na ocorrência de linfoma. No SS primário, um risco cinco vezes maior de linfoma é conferido pela presença de aumento da glândula parótida, esplenomegalia, neutropenia, linfadenopatia, crioglobulinemia ou baixo C4. Esses doentes parecem ter uma forte predisposição para o desenvolvimento de linfoproliferação, especialmente para linfomas extranodais de baixo grau (MALT). Portanto, o acompanhamento clínico dos doentes com SS deve incluir a determinação rotineira do complemento e imunoeletroforese do soro para detectar o possível surgimento de uma população de células B monoclonais suscetíveis ao desenvolvimento de linfoma. O diagnóstico primariamente baseia-se numa detalhada história clínica e num aprimorado exame físico. Além disso, podem ser feitos alguns testes para elucidação diagnóstica. A frequência desses autoanticorpos tem variado em diferentes estudos, mas a positividade de 50% de um ou de ambos é compatível com a maioria dos relatórios de doentes com SS primário. Atualmente, não existe cura para o SS primário e nenhuma terapia impede a progressão da doença. A abordagem terapêutica clássica baseia-se no tratamento sintomático de manifestações glandulares e na supressão imunológica de largo espectro dirigida contra doença extraglandular órgão-específica. **Conclusão**: Observamos que a paciente em questão confirma a importante associação entre a síndrome de Sjögren e o linfoma não Hodgkin.

310 LINFOMA DE CÉLULAS T HEPATOESPLÊNICO ALFA-BETA: UM RELATO DE CASO RARO E REVISÃO DA LITERATURA

Seiwald MCN, Goncalves MV, Leonel RB, Vieira ACK, Vargas JC, Santos JS, Santo KSE, Yamamoto M, Baiocchi OCG

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O linfoma de células T hepatoesplênico (HSTCL) é raro, representa 1,4% de todos os linfomas periféricos de células T (LPCT). O pico de incidência ocorre nos adolescentes e adultos jovens. Os pacientes geralmente apresentam esplenomegalia maciça com estádios avançados e sobrevida global (SG) estimada de 7% em cinco anos.

Usualmente há plaquetopenia, pode haver também anemia e leucopenia. Nela há uma proliferação de células T citotóxicas usualmente do receptor de células T (TCR) do tipo gama delta (γδ), porém na minoria ocorre a variante do tipo alfa beta (αβ). Na maioria dos casos há infiltração medular, com distribuição predominantemente intrassinusoidal. O diagnóstico geralmente é confirmado por imuno-histoquímica (IHQ) ou imunofenotipagem (IF) com células CD3 + TCRαβ+, CD56+/-, CD4-, CD8-/+ e CD5-. **Relato de caso**: Paciente masculino de 73 anos, previamente hígido, iniciou quadro de dor em hipocôndrio esquerdo e empachamento pós-prandial, além de perda de 15 kg e fadiga havia três meses. Queixava-se também de sudorese noturna fazia um mês, sem febre. Ao exame físico apresentava palidez cutâneo mucosa, esplenomegalia maciça até fossa ilíaca direita, fígado a 5 cm do rebordo costal direito e ausência de linfonodomegalias. Os exames laboratoriais evidenciavam anemia (Hb 10,9 g/dL), leucocitose (20,3 x 10(9)/uL) com 40% de células anormais, plaquetopenia (66 x 10(9)/uL), aumento de desidrogenase lática (975/uL) e transaminases elevadas. Exames de imagem confirmavam esplenomegalia maciça e hepatomegalia moderada. O mielograma mostrava uma MO hipercelular com 21,8% de linfócitos de médio tamanho com alta relação núcleo/citoplasmática, além de núcleo convoluto com cromatina frouxamente condensada e presença de grânulos azurofílicos grosseiros em algumas células. A IF de sangue periférico confirmava expansão das células T, 57% das células eram cCD3+, sCD3+, CD2+, TCRαβ, CD45+, CD4-, CD8-, CD5-, CD7-, CD10-, CD16-, CD19-, CD25-, CD30-, CD56-, CD57-, CD94-, CD103-, CD158a-, CD159-, TCRγδ, TdT-. A biópsia de MO mostrava 80% de celularidade com fibrose grau III e infiltração intrassinusoidal por 50% de linfócitos de médio tamanho com moderado pleomorfismo, CD3 forte, LCA+, CD20-, PAX 5-, CD7-, CD56-, EBV- na IHQ. O diagnóstico de HSTCLαβ foi confirmado e iniciado protocolo R mini-Chop pela condição frágil. Inicialmente houve uma boa resposta após o 1º ciclo, mas houve progressão da doença após o 3º ciclo e óbito 79 dias após o diagnóstico. **Discussão**: Desde o primeiro caso descrito em 1990 a maioria do nosso conhecimento tem sido por meio de relato e séries de casos. Menos de 30 casos do tipo αβ tem sido descrito na literatura. Comparado com outros subtipos de LPCT, o HSTCLαβ tem predileção por pacientes jovens, com um péssimo prognóstico, a refratariedade a esquemas quimioterápicos é a responsável pela baixa SG. O transplante alogênico de MO tem mostrado melhores resultados em estudos observacionais e melhor SG quando comparados só à quimioterapia, mas não há estudos randomizados e comparativos. No caso descrito, o paciente não tinha condições de terapia mais intensiva. **Conclusão**: Uma melhor compreensão é necessária para melhor abordagem com aumento de SG. A incidência ao longo dos anos tem aumentado, talvez pelo melhor diagnóstico, mostra que um diagnóstico preciso com alto grau de suspeita em um cenário de pancitopenia associado a hepatoesplenomegalia e ausência de linfonodomegalia tem que nos fazer pensar em HSTCL.

311 LINFOMA FOLICULAR DO DUODENO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PATOLÓGICAS DE NOVE CASOS ACOMPANHADOS EM CENTRO ÚNICO DE REFERÊNCIA

Duffles G[a], Fatobene G[a], Tucunduva L[a], Baiocchi O[b], Arrais C[a], Novis Y[a], Rocha V[a]

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

Introdução: O linfoma folicular duodenal (LFD) é reconhecido como uma entidade distinta pela nova classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS), parece ser diferente do linfoma folicular do trato gastrointestinal. A maior casuística publicada até o momento tem 63 pacientes com evolução favorável em longo período de seguimento. **Objetivo**: Avaliar as características clínicas e patológicas de nove pacientes acompanhados em centro único de referência. **Material e métodos**: Estudo retrospectivo de pacientes com LFD diagnosticados e tratados no Hospital Sírio-Libanês (HSL), de dezembro/2013 a julho/2017. **Resultados**: Foram avaliados nove pacientes com LFD, seis do sexo masculino. A mediana de idade ao diagnóstico era de 49 anos (44-63); 89% dos casos tinham grau histológico 1/2 e 11% grau 3. Os valores de Ki67 variaram entre 5% e 40% (esse valor maior ocorreu em paciente com grau histológico 1/2). Com o uso do estadiamento de Lugano para linfoma gastrointestinal, cinco pacientes tinham estadiamento I (55%), um paciente II1, um paciente II2 e dois pacientes IV. Índice prognóstico pelo FLIPI teve 78% dos casos como baixo risco (0 e 1 ponto) e 22% risco intermediário (dois pacientes com FLIPI 2). Endoscopia digestiva alta (EDA) demonstrou múltiplas lesões esbranquiçadas e nodulares, restritas à segunda porção do duodeno, em 89% dos pacientes. Apenas um caso tinha lesão na terceira porção do duodeno, característica elevada e esbranquiçada. Foi indicado tratamento para três pacientes, com mediana de início do momento do diagnóstico de três meses (1-7). As indicações foram dor abdominal, mais de três cadeias linfonodais com mais de 3 cm cada e por opção do paciente (sem indicação específica na ocasião). R-Chop foi o esquema usado em dois casos e um paciente foi tratado com rituximabe monoterapia seguido de radioterapia. Os pacientes que fizeram quimioterapia seguiram para manutenção com rituximabe. Todos obtiveram remissão completa, confirmada com EDA. Com mediana de seguimento de nove meses (2-17), não houve óbito. **Discussão**: Este estudo retrospectivo avalia uma entidade nova na classificação de neoplasias linfoproliferativas da OMS 2017. Pela sua apresentação oligossintomática e necessidade de EDA para diagnóstico, provavelmente se trata de doença subdiagnosticada. Nossa população consistia, na sua maioria, de pacientes com doença de baixo grau histológico, estadiamento localizado e baixo risco pelo FLIPI, como o reportado pela maioria dos trabalhos publicados em LFD. Não há um consenso definido de qual seria a melhor indicação de tratamento e como esse deve ser feito. A maior revisão feita até hoje relata 63 pacientes seguidos por cerca de seis anos, com 32 pacientes tratados (rituximabe monoterapia, radioterapia ou quimioimunoterapia). No grupo optado por observação (estratégia *watch and wait*) apenas dois tiveram progressão de doença. A conclusão dos autores questiona a real necessidade de tratamento no LFD. Apesar de seguimento ainda curto e poucos pacientes, a evolução clínica da nossa população parece similar ao reportado. Os achados de EDA foram congruentes, na forma de típicas lesões nodulares e esbranquiçadas na segunda porção do duodeno. **Conclusão**: O LFD é uma nova entidade dentro dos linfomas foliculares, com características de doença de baixo grau e evolução benigna. Faltam estudos na população brasileira sobre as características clínicas desses pacientes e a melhor forma de tratamento e acompanhamento.

312 RELATO DE DOIS CASOS DE LINFOMA FOLICULAR RECIDIVADO EM MAMA

Marquez GL, Seiwald MCN, Moraes PHA, Fonseca ARBM, Shcolnik R, Pereira AD, Goncalves MC, Oliveira CRGCM, Novis Y, Rodrigues CA

Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Linfoma primário de mama é uma entidade rara e representa < 0,5% de todas as malignidades de mama e < 1% de todos os linfomas não Hodgkin. O diagnóstico é feito por biópsia excisional, visto que clínica e radiograficamente pode ser indistinguível de carcinoma primário de mama. O linfoma folicular primário de mama é o segundo ou terceiro representante dos linfomas primários de mama, atrás de linfoma difuso de grandes células B e linfoma de zona marginal. O tratamento preconizado na literatura consiste na feitura de radioterapia isoladamente, mas não se encontra informação quanto a melhor manejo para pacientes recidivados. **Objetivo**: Relatar os casos de duas pacientes com diagnóstico de linfoma folicular tratadas previamente e com recidiva localizada em mama. **Relatos de caso**: 1) Paciente do sexo feminino, 75 anos, diagnosticada com linfoma folicular grau 3A, estádio IIIA, FLIPI intermediário, em abril/2013, inicialmente optou-se por estratégia conservadora, pois a paciente era assintomática e sem outros critérios de tratamento. Em outubro de 2015 iniciou queda do estado geral, associada a perda de peso e tosse seca, foi identificado extenso derrame pleural com imunofenotipagem compatível com linfoma folicular. Diante disso iniciado tratamento com seis ciclos de rituximabe associado a bendamustina. Paciente obteve resposta completa em PET-CT no fim do tratamento e submetida a rituximabe de manutenção por dois anos, de acordo com o estudo Prima. Em junho/2018 observados nódulos mamários BIRADS IV em mama esquerda, em mamografia e USG de rotina, e observado surgimento de linfonodos axilares. Solicitada biópsia de nódulo mamário por *core biopsy*, com confirmação de recidiva de linfoma folicular grau 3A em mama esquerda. Como paciente assintomática, optou-se por conduta conservadora. 2) Paciente do sexo feminino, 53 anos, diagnosticada com linfoma folicular em 2011, grau 3A, estádio IVA, por acometimento de esqueleto apendicular, FLIPI intermediário. Foi tratada com seis ciclos de R-Chop21, pois pa-

ciente era sintomática. Obteve resposta completa no PET-CT no fim do tratamento. Feita manutenção com rituximabe por dois anos. Em 20/06/18 compareceu a consulta com surgimento de nódulo mamário à direita em mamografia de rotina, sem outros sintomas associados. Feita biópsia de nódulo mamário com confirmação diagnóstica de recidiva de linfoma folicular grau 3A. Como paciente estava assintomática, optou-se por conduta expectante. **Discussão e conclusão**: Apresentamos o relato de duas pacientes diagnosticadas com linfoma folicular grau 3A em estádio avançado, sem infiltração de mama ao diagnóstico e tratadas com poliquimioterapia, e rituximabe de manutenção. Apresentaram recidiva localizada em mama após término da manutenção. Apesar da recidiva, optou-se por conduta expectante, visto que as pacientes se apresentavam assintomáticas. A recidiva localizada de linfoma folicular em mama é uma condição pouco descrita na literatura e de diagnóstico difícil, que carece de informação quanto ao melhor manejo e conduta. A descrição desses casos busca chamar atenção para essa entidade, que deve ser objeto de estudos prospectivos para avaliação de melhor tratamento e impacto prognóstico.

LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA E OUTRAS DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS

313 SÍNDROME NEFRÓTICA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DA DOENÇA DE CASTLEMAN – RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Borges LA, Montefusco CL, Perugini MRL, Rizzo JVM, Krepischi BE, Duch CR

Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil

Introdução: A Doença de Castleman (DC) é um distúrbio linfoproliferativo raro de etiologia desconhecida. Estudos recentes propõem a relação de vírus herpes humano 8 (HHV-8) e vírus Epstein Barr (EBV) com essa patologia. Do ponto de vista histológico, existem os subtipos hialino vascular, plasmocítico e misto. Existem duas formas de DC: a unicêntrica e a multicêntrica. Clinicamente, a unicêntrica é assintomática, enquanto a multicêntrica causa adenopatia generalizada, visceromegalias e sintomas constitucionais, tendo esta forma uma associação com síndrome nefrótica. **Metodologia:** Neste relato, objetiva-se ampliar as informações sobre a doença por meio de um estudo do caso, analisando seus aspectos clínicos, epidemiológicos, terapêuticos e fisiopatológicos. **Relato do caso:** Paciente do sexo feminino, 34 anos, com antecedente de mononucleose infecciosa há um ano, apresentou quadro clássico de síndrome nefrótica, com edema em membros inferiores, proteinúria acentuada e dislipidemia. Devido a dor lombar recorrente foi internada e realizada uma TC, na qual foi demonstrada uma massa. Após a biópsia, foi relatada uma lesão linfoproliferativa, tendo sido confirmada a DC somente após imuno-histoquímica. Nossa paciente apresentava o subtipo hialino vascular e a forma multicêntrica desta doença. **Discussão:** O diagnóstico de certeza é feito pela biópsia, onde é demonstrado um aspecto em "casca de cebola". Somado a este exame, solicita-se também imuno-histoquímica. Os pacientes com doença multicêntrica são tipicamente tratados com uma combinação de quimioterápicos e esteroides, e, mais recentemente, anticorpos monoclonais. **Conclusão:** O presente caso reforça a importância de se colocar DC como diagnóstico diferencial de doenças linfoproliferativas, apesar de sua menor incidência.

Palavras-chave: Síndrome nefrótica; Doença de Castleman; Aspecto de casca de cebola; Proteinúria; Adenopatia generalizada.

314 CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL): PROTEIN KINASE AKT AND MICRORNAS GENE EXPRESSION EVALUATION AND THEIR IMPORTANCE IN DISEASE PATHOGENESIS

Gomes LC, Araújo SSS, Resende RR, Parreira RC, Ferreira CN, Duarte RCF, Favretto F, Ferreira MCE, Carvalho MDG, Sabino AP

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

Aims: The present study aimed to evaluate markers with potential for diagnosis and prognosis focusing on AKT protein kinase and microRNAS expression in individuals with CLL compared to controls. **Material and methods:** We evaluated 60 individuals diagnosed with CLL at the Hematology Service. The same analyses were performed in 44 individuals, apparently healthy and without previous history of leukemia (control group). The consent was obtained from all participants according to the privacy law. AKT and microRNAs' gene expression was assessed by qPCR. **Results:** There was a significant increase in AKT gene expression in patients when compared to controls ($p = 0.017$). Considering Binet staging groups, a significant difference was observed between the groups, being higher in the B+C group ($p = 0.013$). The miR-27a, miR-let-7b, miR-21, and miR-26a microRNAs were also evaluated in CLL patients and in the control group. No significant differences were observed in miR-27a and miR-21 gene expression when compared to controls. On the other hand, there was a significant increase in miR-let-7b ($p \leq 0.001$) and miR-26a ($p \leq 0.001$) gene expression in controls when compared to CLL patients. **Discussion:** Increased expression of AKT may be related to increased proliferation and cell survival in the patients studied. Regarding microRNAs, miR-let-7b and miR-26a may have distinct expression in CLL and appear to play a tumor-suppressor role leading to disease maintenance. It is possible that these are associated with several pathways known to be altered in CLL. **Conclusion:** Increase of AKT protein kinase as well as miR-let-7b and miR-26a reduction in CLL patients may explain, at least in part, the increase in lymphocyte survival in these patients.

315 LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA DE CÉLULAS B – DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E FATORES PROGNÓSTICOS

Sousa AVS, Gonçalves LJB, Bianchi JVDS

Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Revisar conceitos para o diagnóstico laboratorial e de fatores prognósticos da leucemia linfoide crônica de células B. **Materiais e métodos:** Para elaboração desta revisão de literatura foram utilizados artigos científicos pesquisados nas bases de dados Pubmed, Google acadêmico e o portal de revista eletrônico Scielo, com anos de publicação de 1994 a 2018. **Resultados:** De acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos pelo International Workshop sobre leucemia linfoide crônica (2008), quando não há envolvimento extramedular, a suspeita se baseia no hemograma, que deve apontar linfocitose absoluta acima de 5.000 linfócitos/mm^3. A imunofenotipagem por meio da citometria de fluxo é o que irá estabelecer o diagnóstico laboratorial; o clone apresenta expressão do CD19 e CD23, baixa ou ausência de expressão do CD22 e CD79b, negatividade do FMC7, expressão do antígeno aberrante pertencente à linhagem dos linfócitos T o CD5, baixa expressão e monoclonalidade de imunoglobulinas de superfície. O principal fator prognóstico utilizado na clínica foi o sistema de estadiamento de Rai e Binet. A pior alteração citogenética utilizada como fator prognóstico de alto risco foi a deleção do braço curto do cromossomo 17p relacionado ao gene TP53. A análise do estado mutacional dos genes da região variável da cadeia pesada de imunoglobulinas foi o fator prognóstico padrão ouro; pacientes com IgVH mutados possuem curso clínico indolente e pacientes com IgVH não mutados possuem doença agressiva. Quando acima de 20% de expressão de Zap70 e/ou acima de 30% de CD38, estão relacionados a prognóstico desfavorável. O tempo de duplicação linfocitária maior que doze meses implica em valor prognóstico favorável, e quando menor que doze ou seis meses, desfavorável. Os marcadores bioquímicos como beta2-microglobulina, timina cinase e lactato desidrogenase, quando elevados, se correlacionam com doença avançada. O padrão difuso de infiltração histológica da medula óssea reflete fator prognóstico desfavorável. **Discussão:** A leucemia linfoide crônica de células B é caracterizada pelo acúmulo de linfócitos B maduros na medula óssea, sangue periférico e podem infiltrar órgãos linfoides secundários, os linfonodos. O diagnóstico laboratorial deve ser determinado pelo hemograma e imunofenotipagem de células. A principal característica dessa desordem hematológica é a heterogeneidade; alguns pacientes podem evoluir para uma forma rápida e agressiva, enquanto outros sobrevivem com um curso clínico lento e indolente. Devido à maioria dos pacientes serem assintomáticos, o diagnóstico laboratorial é suspeito pelo hemograma, que deve apontar linfocitose absoluta, sendo a imunofenotipagem conclusiva para o diagnóstico. Devido à heterogeneidade ser a principal característica da doença, é necessário

estabelecer fatores prognósticos que classifiquem os pacientes em baixo e alto risco em relação a variantes clínicas e biológicas, auxiliando o clínico na abordagem terapêutica. **Conclusão:** A determinação desses fatores deve ser constante para delineamento dos mecanismos celulares e moleculares da leucemia linfoide crônica de células B.

316 MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM: RELATO DE CASO

Penna AMD, Aurich VF, Cardoso PN, Martin EM, Miranda CCA, Alves NO, Jr HNM, Souza FAC, Silva PM

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

Introdução: Macroglobulinemia de Waldenström (MW) é uma doença rara, de incidência estimada em três casos por milhão, por ano, e atualmente corresponde ao grupo das desordens linfoproliferativas. Ainda não há etiologia conhecida. Sua patogênese envolve clones de células B na medula óssea com produção anormal de IgM monoclonal no sangue, levando a uma síndrome de hiperviscosidade. **Objetivo:** Relatar um caso de MW, discorrendo sobre manifestações, diagnóstico e arsenal terapêutico. **Relato do caso:** Homem caucasiano de 76 anos, encaminhado ao ambulatório de hematologia para investigação de anemia normocítica crônica com perfil de ferro normal. Queixava-se de fadiga e dispneia aos médios esforços. Exame físico inexpressivo, somente com mucosas hipocoradas. Adicionalmente, apresentava inversão de relação albumina/globulina sérica, com função renal e cálcio sérico normais. Radiografia de ossos longos sem lesões líticas. Eletroforese de proteínas mostrou pico monoclonal e imunofixação sérica e urinária em um padrão IgM/Kappa. IgM sérica de 3000 mg/dL. Procedeu-se a coleta de aspirado de medula, que demonstrou >10% de clones linfoplasmocitários e imunofenotipagem compatível com MW. Desenvolveu pneumonia comunitária com necessidade de internação, durante a qual apresentou com zumbido bilateral e confusão mental. Laboratório mostrava insuficiência renal aguda e aumento de IgM, com infecção em resolução, sendo indicada plasmaférese por suspeita de hiperviscosidade. Cursou com rebaixamento do nível de consciência e instabilidade hemodinâmica, procedendo-se a intubação orotraqueal e administração de noradrenalina. Evoluiu com parada cardiorrespiratória e óbito. **Discussão:** A macroglobulinemia de Waldenström, descrita em 1944, manifesta-se com infiltração tecidual por células neoplásicas e, mais importante, pelas propriedades fisicoquímicas e imunológicas das IgM monoclonais, como a síndrome de hiperviscosidade, neuropatia relacionada com IgM, crioglobulinemia e anemia hemolítica por aglutinina. O paciente em questão cursou com quadro clínico sugestivo de hiperviscosidade, necessitando de tratamento direcionado, contribuindo ainda mais para a hipótese de MW. Em geral, não há relação direta entre os níveis de IgM e o acometimento medular. Ao contrário da maioria dos linfomas indolentes, a esplenomegalia e a linfadenomegalia não são proeminentes, não tendo sido, inclusive, encontrados neste caso. **Conclusão:** Esta desordem linfoproliferativa é incomum, com manifestações inespecíficas e evolução desfavorável, quadro este que foi encontrado no paciente. Diagnóstico precoce e tratamento adequado são imprescindíveis para evitar complicações características da doença, como também relacionadas ao tratamento.

317 TERAPIA ALTERNATIVA NA HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS

Santos IMF[a], Moura HC[a], Cavalcante APF[b], Cahu MCDM[a], Aroucha AQMS[a], Chaer LN[a], Costa MFH[a,b,c]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

A Histiocitose de Células de Langerhans (HCL) é rara e clonal, comumente caracterizada por lesões osteolíticas. Há infiltração de histiócitos, linfócitos, eosinófilos e macrófagos em diversos órgãos, como pele, linfonodos, pulmões, sistema nervoso central, baço, fígado e medula óssea. Sua incidência é desconhecida, sendo mais frequente e agressiva na população pediátrica, onde há maior número de publicações. Neste relato, será descrito caso clínico de paciente feminina, 39 anos, não responsiva a múltiplos esquemas quimioterápicos e submetida a protocolo quimioterápico utilizado na população pediátrica. Acompanhada no ambulatório de hematologia do IMIP, com diagnóstico realizado por meio de biópsia cutânea, a paciente inicialmente apresentava lesões difusas em couro cabeludo, axilas, extremidades de membros superiores e região inguinal esquerda, além de quadro de diabetes *insipidus*. Desde o diagnóstico a paciente realizou diversos esquemas de quimioterapia, sem resposta satisfatória. No período de 2010 a 2017, foram utilizados: 1- ciclofosfamida, talidomida e dexametasona; 2- vimblastina e prednisona (3 ciclos). 3- vimblastina, metotrexato e 6-mercaptopurina; 4- MACOP- B; 5- corticoterapia em dose imunossupressora; 6- metotrexato e 6-mercaptopurina semanal. Apesar do controle parcial da doença, houve internações repetidas para controle de infecções secundárias às lesões primárias. Houve recorrências de lesões e internações, e nova biópsia cutânea foi realizada, com confirmação diagnóstica. Novas opções terapêuticas ainda não realizadas pela paciente, como tratamento com citarabina (500 mg/m^2) e cladribina (9 mg/m^2), foram iniciadas pela equipe médica. Após realização dos dois cursos de indução, a paciente apresentou cicatrização das lesões e se encontra na manutenção da quimioterapia, conforme protocolo. **Discussão:** O tratamento padrão para refratariedade e recorrência na HCL ainda não está definido, e a história natural da doença em adultos ainda é desconhecida, estimada em 1 a 2 casos/1 milhão de pessoas, e a refratariedade é cerca de 50%. Sua patogênese está relacionada à mutação BRAF V600E. Os pacientes são classificados com base na extensão do envolvimento: com ou sem acometimento multissistêmico com pior prognóstico e que definem a terapia. O acometimento da pele, órgão mais frequentemente atingido, se dá por erupções cutâneas pápulo-eritematosas que ocorrem em virilha, abdome, costas e peito e podem mimetizar vasculite ou linfoma cutâneo. O diagnóstico é baseado na biópsia e confirmado pela imuno-histoquímica (CD1a e CD207). Em relação ao tratamento, a depender do acometimento sistêmico, vários são os esquemas propostos, porém, a taxa de resposta não é satisfatória na maioria dos casos e a progressão da doença pode levar à elevada mortalidade. A combinação de vimblastina com prednisona costuma ser bem difundida, porém, pacientes refratários ou com acometimento de mais de um sistema devem ser selecionados para ensaios clínicos e seguimento terapêutico com outras propostas alternativas, como o uso de citarabina de forma associada ou isolada. Outras combinações quimioterápicas nos casos de refratariedade, como cladribina em combinação com dexametasona e ciclofosfamida; talidomida e cladribina (nestes esquemas, a paciente já havia feito uso de algumas drogas e mostrava refratariedade, sendo necessárias drogas novas aos esquemas). Apesar do prognóstico reservado e da refratariedade, este relato apresenta um opção terapêutica em adultos com HCL.

318 DOENÇA DE ROSAI-DORFMAN COM ACOMETIMENTO NODAL E EXTRANODAL: RELATO DE CASO

Moura HC[a], Santos IMF[a], Chaer LN[a], Aroucha AQMS[a], Costa MFH[a,b]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: A doença de Rosai-Dorfman (DRD), também chamada de histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça, é uma entidade clínica não maligna rara, com prevalência de 1:200.000 pessoas, e sua etiologia permanece desconhecida. Acomete indivíduos de qualquer idade, mas geralmente se manifesta em crianças e adultos jovens, com discreta prevalência em homens. Os pacientes apresentam tipicamente febre e linfadenopatia cervical indolor. Também pode haver acometimento extranodal, sendo os locais mais comuns a pele, partes moles e sistema nervoso central. **Relato do caso:** Trata-se de um paciente do sexo masculino, 52 anos, com história de perda de peso, sangramento nasal e surgimento de tumorações axilares, submandibulares e cervicais indolores por 5 anos. Há relato prévio de dificuldade de deambular, paresia de membro inferior direito e aparecimento de tumoração em região lombar. Na investigação, as sorologias virais foram negativas, e foram excluídas outras neoplasias e doenças autoimunes. Foi realizada biópsia de materiais de vértebras lombossacrais e tecido peritumoral, e foi constatada proliferação de células com características histiocíticas acometendo tecido fibroconjuntivo, com pequenos focos de reabsorção óssea. Também havia presença de células inflamatórias, principalmente linfócitos, no interior do citoplasma das células histiocíticas, com halo claro ao seu redor; apresentação

compatível com emperipolese. O estudo imuno-histoquímico revelava expressão difusa para proteína S-100 nas células de padrão histiocítico. Realizado PET-CT com lesão expansiva, densa, lobulada e mal delimitada ocupando ambas as fossas nasais, estendendo-se a partir do crânio para células etmoidais, posteriormente invadindo o osso e o seio esfenoidal e lateralmente à direita oblitera totalmente o seio maxilar (SUV 15,22). Além disso, apresentava linfonodomegalias cervicais bilaterais, submentonianas e supraclaviculares esquerda, ilíaca interna direita (SUV 14,18). Lesões ósseas esfenoidais, maxilar e clavicular esquerda estavam presentes. O conjunto de achados favorecia diagnóstico de doença de Rosai-Dorfman. Ao longo do seguimento do paciente no serviço foram tentados múltiplos esquemas terapêuticos, uma vez que o paciente apresentava obstrução de vias aéreas (CHOP, CVP, 6-mercaptopurina + metrotexate, prednidona em altas doses, metilprednisolona e radioterapia), sem resposta. **Discussão:** DRD é considerada uma doença benigna e autolimitada, e o seguimento pode ser conservador. O paciente aqui relatado, desde o diagnóstico, já demonstrava sinais de doença extranodal agressiva, comprometendo as funções vitais e a qualidade de vida, corroborando com a heterogeneidade da doença em sua apresentação clínica na literatura. Devido à raridade e à heterogeneidade clínica da doença, não há consenso sobre o melhor momento de iniciar o tratamento e qual o melhor esquema quimioterápico. Os tratamentos realizados neste paciente estão de acordo com o proposto na literatura. **Conclusão:** Trata-se de uma doença cujo diagnóstico diferencial de outras causas de linfadenopatia devem ser consideradas, e o número de casos desta doença registrados na literatura médica mundial é pequeno, por isso a importância de se relatar e conhecer os aspectos clínicos, o diagnóstico e as terapias instituídas.

319 A IMPORTÂNCIA DA PESQUISA DA T(11;14) POR FISH NA SUSPEITA DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC) PARA DIFERENCIAÇÃO DO LINFOMA DO MANTO (LM)

Zorovich MESLM, Perazzio ADSB, Chauffaille MLLF

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: A LLC é caracterizada pela proliferação clonal e acúmulo de células B maduras, CD5+ no sangue periférico (SP), medula (MO) ou órgãos linfoides. A incidência é de 5 casos/100.000 habitantes por ano, e a mediana de idade é 70 anos. O diagnóstico é baseado na presença de linfocitose clonal persistente (> 5.000/mm^3) por mais de 3 meses, conforme o International Workshop on CLL Guidelines (iwCLL 2018). As alterações citogenéticas demonstradas pelo cariótipo (KT) e hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) identificam anormalidades em torno de 30%-50% e 80% dos casos, respectivamente. São frequentes: del13q (40%-60%), del11q (10%-20%), trissomia 12 (10%-20%), del17p (3%-8%) e del6q (6%). O LM é neoplasia de célula B madura, CD5+; acomete pacientes com mediana de 60 anos com incidência de 0,8 casos/100.000hab/ano; geralmente com manifestação de linfonodomegalias. Porém, uma forma de apresentação é por meio de linfocitose absoluta, mimetizando a LLC. LM é caracterizado pela presença de CD5+, CD20 superexpresso, CD23- e CD200-. Tem grande instabilidade genômica, podendo apresentar del13q, del11q, del17p, del9q e, principalmente, a t(11;14) ou a expressão de CCND1 em > 95% dos casos. Enquanto a LLC, em geral, tem comportamento indolente, o LM é agressivo. Tratam-se de entidades bem definidas que divergem em seus mecanismos fisiopatogênicos e evolução clínica, mas que apresentam algumas características fronteiriças. A FISH auxilia no diagnóstico diferencial entre elas. **Objetivos:** Demonstrar a importância da pesquisa da t (11;14) por FISH na suspeita de LLC para diferenciar do linfoma do manto. **Material e métodos:** Foram selecionados 1.667 pacientes com LLC submetidos a pesquisa das alterações genéticas por FISH, em SP ou MO, entre 2005 e 2018. **Resultados:** Foram encontrados três pacientes com t(11;14). Caso 1: Masc., 72 anos, imunofenotipagem (IMF) da MO com 55% de células de linhagem B maduras clonais, positivas para CD19, CD5, CD20 (forte), cadeia leve lambda, FMC-7, CD38, CD23 parcial e D79b; KT 48,XY, t(1;5)(p36.1;q35), t(11;14)(q13;q32),+12,del(12)(q13), t(14;19)(q32;q13),+15 em 20 metáfases; FISH: t(11;14) em 71% das interfases, cópia extra do IGH e trissomia 12 em 65%. Caso 2: Masc, 71 anos, FISH demonstrou: t(11;14) em 58%, del17p em 50% e del13q em 23% das células. Caso 3: Masc., 60 anos, IMF: 88% de células de linhagem B maduras monoclonais positivas para cadeia leve Kappa, CD19, CD20, CD5, CD23, CD200 e CD45; KT normal, FIS: t(11;14) em 70% das células. **Discussão/conclusão:** Algumas doenças linfoproliferativas apresentam-se clinicamente semelhantes, e a pesquisa de alterações genéticas demostra grande valor na diferenciação diagnóstica. Em casos de fenótipos semelhantes avaliados por IMF, o uso do painel de FISH para LLC contendo sondas para o rearranjo IGH-CCND1 ou t(11;14) traz grande benefício. A identificação dessa translocação permite a diferenciação entre LLC e LM, auxilia na conclusão diagnóstica, no prognóstico e na escolha de tratamento. Os três casos descritos, apesar da linfocitose absoluta, apresentaram positividade para a t(11;14), tendo sido concluídos como LM. Com o advento do conhecimento genético não se pode prescindir dessas informações para a diferenciação entre as duas doenças, pois são duas entidades distintas que requerem abordagens de terapêutica individualizadas.

320 CYTOGENETIC ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: RESULTS FROM A POPULATION IN THE AMAZON REGION

Carvalho BPL[a], Mota AM[a], Cunha GG[a], Martinolli TSR[a], Guedes AB[b], Fernandes JP[b], Burbano RMR[b], Carneiro TX[a]

[a] *Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brazil*
[b] *Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brazil*

Goal: To describe cytogenetic abnormalities found by in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) treated in a specialized cancer Hospital from Amazon region. **Methods:** A cohort of 82 patients with CLL treated at Hospital Ophir Loyola between June 2001 and June 2018 constituted the study cohort. Data for fluorescence in situ hybridization (FISH) was collected from 31 patients before treatment for CLL was initiated. **Results:** The median age was 65 (range 33-91) and 55% were male. Fluorescence in situ hybridization (FISH) was performed in a median time of 9,4 months (0-187) from diagnosis of CLL. In most patients, no abnormalities were detected (51.6%). For patients with abnormalities, the frequencies were 6.5% with del(11q), 9.7% with trisomy 12, 16.1% with del(13q) and 16.1% with del(17p). All patients with del(11q) and del(17p) received previous treatment for CLL, while 60% and 34% of patients with del(13q) and trisomy 12 received previous chemotherapy, respectively. In patients with fludarabine refractoriness no abnormalities were found in five patients and 1 patient had del(17p). Mutation burden was higher in del(11q) (median 92/200 interphasis, range 90-96) and lower in del(17p) (median 60, 36-94). Imunoglobulin heavy chain mutation status (IgVH) was only available in seven patients. In four patients with unmutated status, 50% had high risk cytogenetic abnormalities such as del(11q) and del(17p). Among mutated status CLL, no abnormalities were found. **Discussion:** Cytogenetic aberrations as well as IgVH mutation status are the among the most important reason for clinical heterogeneity in CLL. Data for patients in the Amazon region is scarce. The absence of cytogenetic abnormalities, found in 51.6% of the patients is associated with intermediate prognosis in CLL. Our data is limited by the small number of patients, but it remains consistent with reports of high risk abnormalities associated with heavily treated patients, fludarabine refractoriness and unmutated IgVH status. **Conclusion:** To summarize, cytogenetic abnormalities were found in 48.4% of patients who performed FISH, being the del (13q) and del(17p) the most frequent alterations. High risk abnormalities were found in previously treated patients and unmutated IgVH CLL.

321 DESFECHOS EM LONGO PRAZO E FATORES ASSOCIADOS À RESPOSTA COMPLETA EM PACIENTES COM LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS: 30 ANOS DE EXPERIÊNCIA DE UM ÚNICO CENTRO

Neto AC[a], Junior WFS[a], Rosa LI[a], Siqueira IA[a], Amarante GBD[a], Velloso ED[a], Rego EM[a], Rocha V[a,b], Buccheri V[a]

[a] *Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Department of Hematology, Churchill Hospital, NHS BT, Oxford University, Oxford, Reino Unido*

Objetivo: A Leucemia de Células Pilosas (LCP) é uma neoplasia rara de linfócitos B maduros, com elevadas e duradouras taxas de resposta ao

tratamento com análogos de purina. O objetivo deste estudo foi delinear características clínicas, taxas de resposta e sobrevivência desses pacientes. **Materiais e métodos:** Coorte retrospectiva de pacientes com LCP diagnosticados e tratados no serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular da FMUSP, entre julho/1987 a junho/2018. **Resultados:** Foram avaliados 54 pacientes com LCP, 93% com subtipo clássico e razão homem:mulher de 17:1. Mediana de idade ao diagnóstico foi de 55 (26-88) anos, sendo 37% com mais de 60 anos. Características presentes ao diagnóstico foram esplenomegalia (62%), monocitopenia (67%), neutropenia grave (36%) e linfocitose (21%). Biópsia de medula óssea foi realizada em 87% dos casos, com padrão de infiltração difuso em 61%. Grande parte das amostras era hipercelular para idade (72%) e com reticulogênese grau 3 (50%). A mediana de seguimento foi de 9 anos (IC 95%, 7-11), com sobrevivência global (SG) de 93%. Cladribina (2-CDA) foi o tratamento de primeira escolha em 71% dos casos, seguida por esplenectomia (14%), Interferon (8%) e Rituximab (4%). Interferon foi utilizado como tratamento inicial em dois casos com contraindicação à 2-CDA [neutropenia severa (140 cels/mm^3) com infecção grave e Testemunha de Jeová, que se negou a receber hemoderivados] e à indisponibilidade de Vemurafenib. Em ambos, após recuperação hematológica, 2-CDA foi indicado. A taxa de resposta global foi de 91%, com 64% dos pacientes atingindo resposta completa (RC). Em análise univariada, maiores contagens plaquetárias (79.000 vs. 44.000/mm^3, p = 0,004) e menores valores de beta-2-microglobulina (B2M) (2,8 vs. 4,2 mg/mL, p = 0,024) se associaram a maior taxa de RC. Retratamento ocorreu em 25% dos casos com mediana de tempo para este de 3,4 anos, sendo a principal escolha o 2-CDA (58%), seguido por esplenectomia (25%). Segunda neoplasia ocorreu em 21% dos casos avaliáveis (9/42) – dois antes e sete após o diagnóstico de LCP – um paciente teve três neoplasias. Dessas neoplasias, 64% eram de pele, sendo dois melanomas. Quatro pacientes foram a óbito, três deles com menos de 30 dias do tratamento (infecção) e um de segunda neoplasia (próstata). **Discussão:** Este estudo retrospectivo avaliou uma população com diagnóstico de LCP, tratada de forma relativamente homogênea em uma instituição brasileira de referência, por um longo período de seguimento. Os pacientes deste estudo foram predominantemente homens e com raros casos da forma variante, semelhante aos dados da literatura. Apesar de alguns pacientes não terem recebido tratamento com 2-CDA, a evolução foi bastante favorável, particularmente nos casos com menor B2M e maior contagem plaquetária. Embora não exista consenso sobre a incidência de segunda neoplasia em LCP, com estudos reportando de 10% a 30%, variando em tempo de seguimento e número de pacientes, a incidência deste evento na nossa população foi alta. A taxa de retratamento foi comparável aos principais estudos publicados. **Conclusão:** Os pacientes com LCP, nessa casuística, apresentam perfil clínico e excelente prognóstico semelhante aos reportados na literatura. Dada à elevada SG, a incidência de segunda neoplasia ganha destaque e reforça a importância do estudo de outras complicações em longo prazo nesta população.

322 ERITRODERMIA: ELEVADA SENSIBILIDADE E VALOR PREDITIVO NEGATIVO DA TRIAGEM PARA DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA T POR CITOMETRIA DE FLUXO UTILIZANDO 6 ANTICORPOS MONOCLONAIS

Siqueira LG, Oechsler HLS, Silva MCA, Barroso RS, Maciel FVR, Herculani JECC, Reis CRMD, Martins MT, Ribeiro JCC, Sales MM

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

Objetivo: Comparar resultados de anormalidades imunofenotípicas de linfócitos T com os de pesquisa de clonalidade por biologia molecular em pacientes com eritrodermia de etiologia desconhecida. **Material e métodos:** Foi realizado estudo retrospectivo e analítico das amostras de sangue periférico em pacientes com eritrodermia de etiologia desconhecida, que deram entrada na divisão do laboratório central HC/USP-SP, no período de dois anos (2016-2018), que foram submetidos a triagem de Doença Linfoproliferativa Crônica T (DLPC-T) por imunofenotipagem (IF). Foram estudados os seguintes antígenos: CD3/CD4/CD7/CD8/CD26/CD45 em painéis de 4 cores com citômetros de fluxo: BC-Navios e BD-Calibur com análise utilizando software Infinicity® e Kaluza®. Imunofenótipo suspeito foi definido quando: relação CD4(+)/CD8(+) > 10 ou CD3(+)/CD4(+)/CD7(-) > 15% ou CD3(+)/CD4(+)/CD26(-) > 15% ou contagem total absoluta de linfócitos T CD4 com perda de expressão antigênica do CD7 ou CD26 > 250/mm^3. A porcentagem das células suspeitas é obtida dentro da população total de linfócitos. Os resultados da IF [suspeito (S) ou não suspeito (NS)] foram comparados com suas respectivas pesquisas de clonalidade dos genes dos receptores de células T por biologia molecular (positiva ou negativa). **Resultados:** Dos 21 casos estudados, três casos tiveram IF NS e não realizaram pesquisa de clonalidade dos genes dos receptores de células T (TCR). Nos 18 casos restantes, 72% (n = 13) tiveram resultados concordantes entre a IF e clonalidade T, sendo 33% (n = 6) com IF S e pesquisa de clonalidade T positiva e 39% (n = 7) com IF, e a pesquisa de clonalidade T ambas negativas. Nos 28% restantes (n = 5) a IF foi S, mas a pesquisa de clonalidade T foi negativa. Nenhum caso de IF NS apresentou pesquisa de clonalidade T positiva. A sensibilidade da IF foi 100% e a especificidade 58%. O Valor Preditivo Positivo foi 55% e o Negativo foi 100%. **Discussão:** A eritrodermia é caracterizada por eritema e descamação generalizados, sendo uma síndrome rara, grave e frequentemente com etiologia desconhecida. O linfoma T cutâneo (micose fungoide e síndrome de Sézary) são entidades relacionadas e devem ser investigadas. Tais doenças levam a uma expansão de linfócitos TCD4+ com perda aberrante de marcadores panT (CD7 e CD26), sendo facilmente identificados pela IF. Em nosso estudo, a IF se revelou como um excelente exame de triagem para casos de eritrodermia de etiologia desconhecida pela sua elevada sensibilidade e VPN para DLPC-T. Segundo critérios da OMS/2017, o critério diagnóstico para síndrome de Sézary é uma relação TCD4(+)/CD8(+) > 10, ou CD3(+)/CD4(+)/CD7(-) > 40% ou CD3(+)/CD4(+)/CD26(-) > 30% ou contagem total absoluta de linfócitos T CD4(+) com perda de expressão antigênica do CD7 ou CD26 > 1000/mm^3. Contudo, com níveis mais baixos de pontos de corte, baseado em dados recentes da literatura, foi possível fazer uma triagem segura de casos suspeitos e não suspeitos pela IF, quando comparada à pesquisa de clonalidade T. **Conclusão:** Diante de uma eritrodermia de etiologia não conhecida, a IF do sangue periférico configura entre um dos exames a ser solicitado como triagem nessa investigação. Contudo, estudos com um número maior de pacientes é necessário para melhor avaliação e validação desse modelo de triagem.

323 ESTUDO COMPARATIVO DE DETECÇÃO DE NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EM LÍQUIDO PLEURAL (LP) POR CITOMETRIA DE FLUXO (CF) E CITOLOGIA ONCÓTICA (CO)

Herculani JECC, Ribeiro JCC, Barroso RS, Silva MCA, Maciel FVR, Siqueira LG, Silva AF, Aguiar BV, Konecsni CA, Sales MM

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

Objetivos: Avaliar o papel da CF na identificação de neoplasias hematológicas em LP de pacientes realizada em laboratório de referência de um hospital acadêmico da cidade de São Paulo. **Material e métodos:** Foi realizado estudo retrospectivo e analítico das amostras de LP que deram entrada na divisão do laboratório central HC/USP-SP, no período de dois anos (2016-2018). Foram incluídas amostras que tinham critérios de viabilidade na chegada ao laboratório. Foram estudados os antígenos: CD3/CD4/CD5/CD8/CD10/CD19/CD20/CD22/CD34/CD43/CD45/CD79b/CD138/CD200/FMC-7/IgM/IgD/Lambda e Kappa em painéis de quatro cores com citômetros de fluxo: BC-Navios e BD-Calibur, com análise em software Infinicity® e Kaluza®, além de revisão de prontuário. **Resultados:** Das 41 amostras analisadas, 68% (n = 28) tinham hipótese diagnóstica de doença linfoproliferativa e quatro pacientes com diagnóstico já conhecido de leucemias (LMA, LLAB, LLAT e LMC), seis pacientes com diagnósticos de doenças inflamatórias/infecciosas e três neoplasias sólidas. Mediana de idade de 48 anos (variação de 1-88 anos). Houve 17% (n = 7) de positividade das amostras analisadas, 78% de negatividade e 4% inconclusivos. Dos positivos, todos apresentaram diagnóstico de neoplasias hematológicas em anatomopatológico. Dos negativos, 31% (n = 10) apresentaram anatomopatológico também negativo, e 30% foram de pacientes que possuíam diagnósticos para os quais o painel utilizado não possuía sensibilidade/especificidade adequada (linfoma de Hodgkin e tumores sólidos). A análise de células neoplásicas em LP (CO) apresentou oito amostras positivas, porém, a compatibilidade com a citometria de fluxo e anatomopatológico existiu em apenas um paciente. **Discussão:** As neoplasias hematológicas constituem a terceira causa de derrame pleural neoplásico; outras causas são: carcinomas de ovário e estômago, sarcomas e melanoma. Sabe-se que a CO faz parte da investigação de exudatos com diagnóstico desconhecido, mas sua sensibilidade é variável, dependendo da experiência do citopatologis-

ta e das condições da amostra. A visualização direta das células de linfomas em fluidos pode ser desafiadora, principalmente aqueles de caráter idolente. Com isso, a aplicabilidade da análise de líquidos por CF vem tendo seu papel cada vez mais presente no contexto das doenças hematológicas. Em nosso estudo, percebe-se a equivalência entre a positividade e negatividade dos resultados das amostras por CF *versus* o anatomopatologico, o que faz referência à literatura atual. Viu-se que os casos que se mostraram negativos ou indeterminados são associados à limitação dos painéis utilizados em nosso laboratório. **Conclusão:** A citopatologia de líquidos tem grande valor, principalmente de triagem, para confirmar ou excluir a doença maligna. Porém, a precisão da análise aumenta significativamente com o uso da CF, que tem seu papel melhor empregado quando se tem um diagnóstico prévio de doença hematológica, facilitanto a associação ou não do derrame pleural com a doença de base. Nota-se a importância em investimentos laboratoriais, com padronizações de painéis, uso de citômetros de mais cores e aumento da quantidade de marcadores disponíveis, para aumentar a sensibilidade da técnica, podendo minimizar o número de exames indeterminados ou falso-negativos.

324 RECLASSIFICAÇÃO PROGNÓSTICA DE 70 PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC) PELA CLL-IPI

Zorovich MESLM[a,b], Perazzio ADSB[a], Chauffaille MLLF[a,b]

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

Introdução: A LLC é doença linfoproliferativa caracterizada pelo aumento de linfócitos B maduros, clonais, no sangue periférico. Acomete mais a população idosa do sexo masculino, com mediana de idade de 67-72 anos. Os estadiamentos Rai e Binet escalonam os pacientes para 3 grupos prognósticos (favorável, intermediário e desfavorável). Devido às novas terapias-alvo, à descoberta de marcadores moleculares e à melhor definição das alterações cromossômicas por cariótipo e FISH, esses sistemas de estadiamento se mostraram insuficientes para predizer o desenlace da doença. O consórcio internacional do grupo de estudos em LLC desenvolveu nova proposta de classificação prognóstica: o CLL-IPI, que combina parâmetros genéticos, bioquímicos e clínicos, permitindo avaliação mais detalhada dos pacientes. Ao todo, 5 fatores prognósticos independentes foram identificados: TP 53 (mutado ou deletado), estado mutacional do IGH V, nível de B2 microglobulina, Binet e/ou Rai e a idade. Cada fator possui uma pontuação: TP 53 mutado/deletado = 4 pontos; IGH V não mutado = 2 pontos; B2M > 3,5 mg/L = 2 pontos; Rai I-IV/ Binet B-C = 1 ponto; Idade > 65 anos = 1 ponto. Com base nesses parâmetros e na pontuação, são propostos 4 subgrupos de prognóstico: baixo risco (0-1 ponto), intermediário (2-3 pontos), alto risco (4-6 pontos) e muito alto risco (7-10 pontos), e a indicação de tratamento é realizada de acordo com cada situação. **Objetivo:** Selecionar pacientes com LLC anteriormente classificados pelos escores de Rai e Binet, reclassificá-los pelo CLL-IPI e comparar os dados obtidos. **Material/métodos e resultados:** Foram selecionados 70 pacientes com LLC. Em relação ao escore Rai: 0 = 17 pacientes, I = 23 pacientes, II = 20 pacientes, III = 3 pacientes e IV = 7 pacientes. Para Binet: 35 A, 26 B e 9 C. Na avaliação global, 13 pacientes foram classificados como risco favorável (md = 64 anos); 40 intermediário (md = 69 anos) e 17 desfavorável (md = 58 anos). Após a reclassificação pelo CLL-IPI, do grupo favorável, 30% mantiveram-se na mesma classificação, 55% passaram a intermediário e 15% passaram a alto risco. Do grupo intermediário, 45% permaneceram, 25% foram para alto risco e 30% para baixo risco. Do desfavorável, 23% se mantiveram, 35% tornaram-se intermediário, 12% mudaram para alto risco e 30% passaram a muito alto risco. Em relação à idade, na nova classificação, no baixo risco observou-se md de idade = 64 anos, risco intermediário = 65 anos, alto risco = 73 anos e no muito alto risco = 55 anos. Observou-se uma diferença de idade entre alto risco (md = 73 anos) e muito alto risco (md = 55 anos), pois na classificação anterior, a mediana global era de 58 anos para todo o grupo desfavorável. Dessa forma, a definição de mais um grupo de prognóstico modificou a mediana de idade para menos, para os pacientes com muito alto risco. **Discussão/conclusão:** Após a reclassificação, alguns pacientes mudaram de risco, o que pode interferir na decisão terapêutica, pois, para pacientes baixo risco, não há indicação de tratamento; de risco intermediário, é indicado se houver sintomas; de alto risco, é sempre indicado, exceto se assintomático; e de muito alto risco, é aconselhável com os novos agentes, e não com quimioterapia convencional. Portanto, a nova classificação não só implica diretamente na escolha da melhor opção terapêutica como também discrimina de forma mais acurada a situação de risco dos pacientes. A nova classificação traz vantagens adicionais, uma vez que permitem uma identificação mais acurada.

325 EXPRESSÃO DO CD43 EM DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS B POR CITOMETRIA DE FLUXO

Reis CRMD, Oechsler HLS, Siqueira LG, Martins MT, Barroso RS, Silva MCA, Maciel FVR, Herculani JECC, Sgnotto FR, Sales MM

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

Objetivo: Avaliar o padrão de expressão do CD43 nas doenças linfoproliferativas crônicas B ao diagnóstico. **Materiais e método:** Estudo retrospectivo baseado na revisão de exames que deram entrada na divisão do laboratório central HC/USP-SP, setor de citometria de fluxo, no período de 01/06/2017 a 01/06/2018. Foram incluídas todas amostras de sangue periférico e medula óssea que apresentaram perfil imunofenotípico de linfoproliferação crônica B, sendo excluídos os materiais de biópsia, líquidos cavitários e as amostras encaminhadas para avaliação de doença residual mensurável. Foram estudados os seguintes antígenos: CD3/CD4/CD5/CD8/CD10/CD11c/CD16+56CD19/CD20/CD22/ CD23/CD25/CD34/CD38/CD43/CD45/CD79b/CD103/CD138/CD200/ FMC-7/IgM/IgD/Lambda e Kappa em painéis de 4 cores com citômetros de fluxo: BC-Navios e BD-Calibur, com análise utilizando os software Infinicity® e Kaluza®. **Resultados:** Foram incluídas 127 amostras; a maioria dos pacientes era do sexo masculino (55,1%), com mediana de 67 anos (38-92). Baseado em características imunofenotípicas e morfológicas, a patologia prevalente foi Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), com 70% do total de casos. Em 11,8% dos pacientes o diagnóstico foi de Linfoma de Células do Manto (LCM), enquanto 3,4% das amostras foram CD5 positivos, porém, não foi possível correlação a um diagnóstico específico. Nas amostras com diagnóstico de LLC, 79% apresentaram positividade fraca para o CD43 e 11,2% positividade forte. No LCM, 71,4% foi negativa e 28,6% positiva, assim como nas DLPC CD5+ sem outra especificação, nas quais 75% eram negativas para este marcador. **Discussão:** O diagnóstico de LLC, quando na presença de perfil imunofenotípico clássico, não se configura um desafio, no entanto, na ausência deste, a diferenciação, especialmente com LCM, nem sempre é simples. No contexto das doenças linfoproliferativas, O CD43 parece ser útil no diagnóstico diferencial de casos borderline. Observou-se expressão positiva ou positiva fraca em 90,2% dos casos de LCC, sendo a expressão fraca mais frequente, enquanto no LCM 71,4% foi negativa. Assim, nos casos de dúvida diagnóstica em DLPC 5+, a positividade para este marcador parece favorecer o diagnóstico de LLC, como já sugerido em publicação prévia, onde o CD43 foi positivo em cerca 40% dos casos de LCM e em 98,3% na LLC. Segundo a literatura, não há expressão de CD43 em LF e Tricoleucemia, tal qual os resultados obtidos no atual estudo. Quanto à positividade do CD43 em neoplasias B maduras CD5-, relata-se estar presente no linfoma de tecido linfoide associado a mucosa, linfoma difuso de grandes células B, linfoma de Burkitt e leucemia prolinfocítica, esta última com dois casos na presente casuística e ambos negativos. **Conclusão:** A presença do marcador CD43 nos painéis de linfoproliferação crônica B é de fundamental importância, especialmente nos casos de LLC, onde sua positividade é frequente. O padrão de expressão positivo fraco é prevalente, e em conjunto com demais marcadores auxilia na pesquisa de doença residual mínima. Dentro das demais doenças linfoproliferativas crônicas B, a expressão desse marcador é heterogênea; entretanto, estudos futuros com maior amostragem e avaliação global da imunofenotipagem ao diagnóstico definitivo podem ajudar a definir melhor o padrão de expressão deste marcador em cada patologia.

326 USO CONCOMITANTE DE CICLOFOSFAMIDA E NEEM EM LEUCEMIA DE LINFÓCITOS T GRANULARES: RELATO DE CASO

Tatibana GKI[a], Pequeno MEC[a], Bonini CB[a], Correia DL[a], Nishimoto AR[a,b], Bressa RC[a,b], Bressa JAN[a,b]

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

Introdução: Azadirachta indica, também conhecida como Neem, é uma árvore descoberta na Índia há aproximadamente 4.500 anos. Várias partes dessa árvore, incluindo folhas, frutos, flores, sementes e raízes, são utilizadas na medicina alternativa, principalmente na Ásia, para tratamento de diversas doenças, incluindo tumores. As atividades do Neem incluem: ação anti-inflamatória, antimicrobiano, analgésico, antialérgico, dentre outros. No entanto, destaca-se sua ação quimioterápica decorrente de mecanismos moleculares e de multiplicação celular, dentre eles: reparação do DNA, alteração do ciclo celular, apoptose, vigilância imunológica, antiangiogênese, atividade anti-invasiva e antimetastática. Em estudos com animais, o Neem pode ter toxicidade dependente da dose e forma de preparação, além da via de administração, sendo praticamente inócuo por via oral, mas potencialmente letal por via intravenosa ou intraperitoneal. Já em humanos, apresentou efeitos alérgicos e baixas ações tóxicas. A ciclofosfamida é considerada uma das drogas quimioterápicas mais bem-sucedidas desde sua criação, em 1958. É utilizada amplamente no tratamento de diversos tipos de cânceres, tanto como agente único e como terapia adjunta. Seus mecanismos de ação sobre os cânceres são diversos, incluindo: efeito citotóxico direto como danos no DNA, estresse oxidativo e parada do ciclo celular, e imunomodulação de células T como potencialização da função destas células. A ação concomitante do chá dessa planta com a ciclofosfamida ainda é desconhecida. **Materiais e métodos:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso com revisão bibliográfica em bancos de dados (BVS/MS, Cochrane, PubMed, The New England Journal of Medicine, e JAMA). **Resultados:** J.R.P., 71 anos, masculino, motorista. Comparece ao hospital para investigar dor precordial que ficou definida como angina estável, mas na revisão de sistemas apresentava fadiga, emagrecimento e sinais de anemia há 5 meses. Exame Físico: descorado 2+/4+, anictérico, afebril, sem esplenomegalia e ou linfonodos palpáveis. E no hemograma com Hb 8,0, VCM 102, Plaquetas 200.000, Leucócitos 4.500, N 300, Linfócitos: 3.800, com anemia, neutropenia intensa e linfocitose discreta. Imunofenotipagem de sangue periférico indicou presença de 29% de células TCD3+/CD8+ e provável leucemia de linfócitos grandes granulares T. Biópsia de Medula Óssea: Hipocelular com presença de ocasionais linfócitos intersticiais, sem formação de agregados, a maioria de fenótipo T. Iniciou Ciclofosfamida 50 mg/dia e evoluiu com melhora significativa do hemograma, chegando a normalizar os índices hematimétricos, Hb 12,7 VCM 100, Plaq 150.000, Leucócitos 4.000, N 3.000, Linfócitos 1.000, após 5 meses de tratamento. Começou a usar o chá de Neem, por três meses, sem autorização médica, ocasionando uma interação medicamentosa com ciclofosfamida e consequente toxicidade, marcada por pancitopenia, com melhora após suspensão da droga e do chá. **Discussão:** Existem estudos evidenciando o efeito citorredutor da Azadirachta indica, inclusive como potencializador de quimioterápicos em ratos, quando usada previamente, bem como auxiliar na diminuição da toxicidade de drogas, mas pouco se sabe sobre o uso concomitante destas substâncias e por um período mais longo, como o caso em questão. **Conclusão:** São necessários mais estudos para verificar os efeitos do uso simultâneo de chá de Neem e quimioterápicos em seres humanos.

327 TROMBOCITEMIA ESSENCIAL JAK2 MUTADO EM PACIENTE PORTADORA DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA TRATADA COM IBRUTINIBE

Cavalcante APF, Cortez GSD, Assis RA, Moura MCB, Freitas AEFDR, Lira CNS, Cruz DTS

Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia de células B monomórficas que coexpressam CD5 e CD23. Possui incidência estimada de 5 casos/100.000 pessoas, com o aumento da prevalência diretamente proporcional ao aumento da idade, sendo 70 anos a idade média de apresentação. **Objetivo:** Relatar caso de paciente com LLC que evoluiu com trombocitose essencial (TE) JAK2 mutada, após uso de ibrutinibe. **Materiais e métodos:** Foi realizado estudo observacional e descritivo do tipo relato de caso, utilizando-se dados contidos em prontuário da paciente. **Relato de caso:** Paciente de 86 anos, feminina, diabética, hipertensa e cardiopata compensada com diagnosticado de LLC desde 2003, já tendo sido tratada com CHOP em 1ª linha e, após recaída, com o protocolo quimioterápico R-CVP. Em 2015, recaiu com duplicação persistente e sustentada de linfócitos (leucócitos 77.000, sendo 90% linfócitos), plaquetopenia (105.000) e adenomegalia de grande monta, quando foi então iniciado clorambucil e solicitado Ibrutinib, o qual foi iniciado cerca de 40 dias após, na dose padrão de 420 mg/dia. Após reajuste de dose para 280 mg/dia por intolerância gastrointestinal, houve redução de adenomegalias e normalização de leucócitos e plaquetas. Com o passar do tempo, houve aumento de plaquetas de forma progressiva e sustentada, atingindo-se a marca de mais de 1 milhão após 6 meses do início do ibrutinibe. Medula óssea foi estudada, com histopatológico compatível com síndrome mieloproliferativa, PCR para BCR-ABL negativa e presença da mutação do gene JAK2. Após diagnóstico de TE, hidroxiureia (HU) foi iniciada associada ao ibrutinibe, com intolerância a HU (queda de hemoglobina), quando foi ultrapassada dose semanal de 2.500 g. Em dezembro 2017, paciente evoluiu com aspergilose pulmonar, sendo tratada com voriconazol. Neste período, foi suspenso o uso de HU e reduzida a da dose de Ibrutinib para 140 mg/dia durante tratamento concomitante com o antifúngico. Atualmente, paciente é assintomática e tomografias de controle estão sem adenomegalias. LLC está em resposta imunofenotípica completa e hemograma com anemia discreta (hemoglobina em torno de 10), leucócitos em torno de 10.300 (com 22% de linfócitos) e plaquetose de 643.000. **Discussão:** A ocorrência concomitante de LLC com desordens mieloproliferativas é rara, havendo apenas poucos relatos dessa associação na literatura. Ainda não está claro se esta associação é decorrente apenas de uma coincidência ou se realmente há uma relação causal entre as duas doenças. Sabe-se que a JAK2 pode desempenhar papel importante na linfomagênese e que, apesar da mutação da JAK2 ser rara em doenças linfoproliferativas, esta mutação é recorrente e alvo de aberrações genéticas numéricas, sendo raramente estruturais em distintas desordens linfoproliferativas. A mutação de JAK2 parece ser um evento molecular precoce, podendo ocorrer antes do surgimento do fenótipo da doença mieloproliferativa, porém não conseguindo induzir esta doença. A ocorrência de JAK2 em indivíduos fenotipicamente normais pode talvez aumentar as chances de desenvolvimento futuro de uma doença mieloproliferativa, enquanto a ocorrência de LLC em um paciente com doença de célula-tronco multipotente levanta a possibilidade de um evento inicial ocorrendo em um progenitor comum pré-JAK2. **Conclusão:** Apesar de rara, a combinação de LLC e TE pode ocorrer, sendo importante o reconhecimento precoce desta associação para o estabelecimento de terapêutica adequada.

328 UTILIZAÇÃO DO DURACLONE NA DETECÇÃO DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA B POR CITOMETRIA DE FLUXO

Bento LC, Correia RP, Sousa FA, Alexandre AM, Vaz AC, Schimidell D, Pedro EC, Millan NM, Barroso RS, Bacal NS

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brazil

Objetivo: Demonstrar o desempenho do tubo DuraClone na detecção de doença residual mínima (DRM) de leucemia linfocítica crônica B (LLC-B) por Citometria de Fluxo em comparação ao método tradicional e padronizado, utilizando anticorpos monoclonais líquidos. **Materiais e métodos:** O tubo de 8-cores do DuraClone é composto por CD81FITC/ROR1PE/CD79bPC5.5/CD19PC7/CD5APC/CD43APC750/CD20PB/CD45KO, e para o tubo de 9-cores com reagentes liquidos utilizamos os seguintes marcadores: CD43FITC/ROR1PE/CD3ECD/CD20PC7/CD79bAPC/CD19APC700/CD81APC-H7/CD5PB/CD45KO. O tubo DuraClone foi aplicado em 6 amostras de sangue periférico (SP) e 4 amostras de medula óssea (MO). Essas amostras apresentavam pesquisa de doença residual mínima (DRM) positiva para LLC-B pelo tubo de reagentes líquidos. A frequência de DRM positiva por ambos os métodos foi comparada para avaliar a correlação estatística entre eles. O volume total de amostra necessário foi lisado (VersaLyse para o DuraClone e cloreto de amônio para o reagente líquido), concentrado em volume reduzido, marcado, lavado e ressuspendido. A aquisição das amostras foi realizada no Navios Flow Cytometer (Beckman Coulter) e os dados foram analisados no software Kaluza. **Resultados:** A média total de eventos adquiridos foi de 937.455 (369.991 a 2.290.387). Das 10 amostras analisadas com DuraClone foi possível detectar presença de DRM em LLC-B em todas as amostras. A menor frequência de DRM detectada pelo DuraClone, neste estudo, foi de 0,01% (106 eventos em um

total de 737.030 eventos). Além disso, foi possível separar a população anômala da população normal através da ferramenta Radar do Kaluza em ambos os tubos. **Discussão:** Nossos resultados apresentaram uma boa correlação estatística ($R^2 = 0,95$) entre ambos os tubos. O DuraClone demonstrou vantagens, tais como aumento da qualidade, produtividade, evitar erro de pipetagem, reduzir gasto e permitir a padronização. Em conjunto, essas melhorias promovem auxílio rápido à pesquisa de DRM em LLC-B. Além disso, o uso do ROR-1, quando associado a marcadores tais como CD5, CD19, CD20 e CD43, aumentou o poder de detecção do clone neoplásico tanto no DuraClone quanto no reagente líquido. A próxima etapa deste estudo é analisar casos com DRM negativa para avaliar se o Duraclone agrega sensibilidade de detecção, além dos ganhos técnicos já descritos. **Conclusão:** Devido ao surgimento de novas drogas e ao aparecimento de doença em pacientes mais novos, a detecção de DRM em LLC-B por CF tem apresentado grandes avanços metodológicos e crescente padronização nos últimos anos. O DuraClone é um exemplo desse avanço e melhoria técnica no monitoramento dos pacientes com LLC-B.

329 AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS INTERNADOS EM UM HOSPITAL DA REDE PÚBLICA DE SAÚDE EM FORTALEZA-CE

Rodrigues BC[a], Aguiar APN[b], Mendonca PS[b]

[a] *Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil*

Introdução: A incidência de desnutrição no paciente oncológico foi abordada no Inquérito Brasileiro de Avaliação Nutricional (IBRANUTRI), o qual mostrou que pacientes internados com câncer possuem três vezes mais chances de desenvolverem desnutrição do que pacientes sem essa doença. Para avaliar a desnutrição no paciente hospitalizado, existem vários métodos validados e amplamente utilizados na prática clínica, entre eles: a Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002), o índice de massa corporal (IMC) e circunferência do braço (CB). O diagnóstico nutricional é essencial para o início precoce da terapia nutricional, a qual pode melhorar o estado nutritivo, tolerância ao tratamento, além de diminuir complicações e tempo de hospitalização. **Objetivo:** Comparar diferentes indicadores antropométricos de avaliação do estado nutricional de pacientes onco-hematológicos. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo transversal. Foram incluídos os 127 pacientes onco-hematológicos, de ambos os sexos, com idade 18 anos, internados em um hospital da rede pública de saúde em Fortaleza, Ceará, no período de fevereiro a dezembro de 2017. O estado nutricional foi determinado pelo IMC [peso (kg)/altura²(m)], de acordo com World Health Organization (WHO), sendo classificados em desnutrição quando o IMC for inferior a 18,5 kg/m². Para avaliação da adequação da CB foram utilizados pontos de corte de Frisancho. O NRS-2002 é uma ferramenta de triagem de risco nutricional validada para pacientes hospitalizados, que combina a avaliação do peso atual, da perda de peso recente, da redução de ingestão alimentar e da gravidade da doença. **Resultados:** A idade média foi 58,4 anos ± 13,9, o IMC médio foi 26,2 kg/m² ± 5,5 kg/m² e a CB média foi 29,2 cm ± 4,87 cm. A maioria da amostras era do sexo masculino (52,0%, n = 66). O diagnóstico mais prevalente foi leucemia aguda (linfoide e mieloide) (45,7%, n = 58), seguido por linfomas (33,8%, n = 43) e mieloma múltiplo (20,5%, n = 26). De acordo com o IMC, apenas 8,7% (n = 11) foram classificados com desnutrição e, segundo a CB, 33,9% (n = 43) eram desnutridos. Entretanto, de acordo com a NRS-2002, 70,1% (n = 89) apresentaram risco nutricional. **Discussão:** Tais resultados corroboram outros estudos, que mostram a baixa prevalência de desnutrição detectada pelo IMC em pacientes oncológicos, contrapondo o elevado percentual de risco nutricional detectado pela NRS-2002, evidenciando ainda que o IMC, quando utilizado de modo isolado. não é muito útil na detecção de desnutrição e pode negligenciar a indicação de intervenção nutricional. A utilização da CB é importante para monitorar a perda muscular. **Conclusão:** Ressalta-se que a avaliação nutricional do paciente onco-hematológico deve ser realizada utilizando vários parâmetros, em substituição ou associados ao IMC, que são recomendados como parte da rotina clínica, possibilitando a detecção fidedigna do estado nutricional dos pacientes.

Palavras-chave: Estado nutricional; Onco-hematologia; Desnutrição.

330 MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM ASSOCIADA A AMILOIDOSE CARDÍACA: SOBREPOSIÇÃO SINTOMÁTICA E A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO

Barbosa LGR, Higashi M, Gallucci MC, Nascimento MCAD, Garcia MM, Amaru MKG, Arca GL, Santos JS, Sabaini CS, Mattos ER

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de macroglobulinemia de Waldenström associado a amiloidose cardíaca, relatando a sobreposição sintomática, a relação entre as patologias e a importância do diagnóstico. **Material e métodos:** Relato de caso por meio de coleta de dados do prontuário de paciente atendido e acompanhado no Hospital Amaral Carvalho (HAC). **Resultados:** Paciente de 63 anos, masculino, previamente hígido; iniciou há cerca de dez meses um quadro de fadiga, cansaço e dispneia. Realizada investigação para elucidação sintomatológica de provável etiologia cardíaca, e a ressonância magnética cardíaca apresentou achados compatíveis com miocardiopatia infiltrativa e, entre as possibilidades diagnósticas, amiloidose cardíaca. Em investigação complementar apresentou eletroforese de proteína com pico monoclonal e dosagem de imunoglobulina com IgM de 3.962; imunofixação sérica de proteínas com padrão monoclonal IgM/Lambda. A avaliação da medula óssea constatou infiltração por neoplasia linfoproliferativa, com imunofenotipagem apresentando monoclonalidade de células B Lambda - linfócitos B maduros (88%) e linfoplasmócitos (12%). Avaliação de tecido adiposo infraumbilical demonstrou apenas tecido maduro e vasocongesto; realizada análise de cariótipo foi normal (46,XY) nas vinte metáfases analisadas. O diagnóstico foi compatível com Macroglobulinemia de Waldenström, associada a provável amiloidose cardíaca. **Discussão:** A Macroglobulinemia de Waldenström é um subtipo de linfoma linfoplasmacítico, com envolvimento de medula óssea, cuja população de células B clonais resulta na produção de IgM monoclonal anormal (gamopatia monoclonal IgM). A maioria dos pacientes apresenta inicialmente sintomas constitucionais inespecíficos como fadiga, fraqueza, perda ponderal e sensação de dispneia. Amiloidose se refere à deposição tecidual extracelular de fibrilas compostas por subunidades de baixo peso molecular. A amiloidose AL (amiloidose de cadeia leve) é uma discrasia plasmocitária que geralmente envolve um ou mais sistemas orgânicos. O envolvimento cardíaco está presente em pelo menos 50% dos pacientes e é a manifestação predominante da doença em, aproximadamente, 20% a 30% dos casos. Existe relação entre amiloidose e doenças plasmocitárias, sendo que desses, em cerca de 10%-15 %, as doenças podem coexistir. Na Macroglobulinemia de Waldenström a associação é rara (cerca de 3% dos casos). **Conclusão:** Considerando que há uma nítida sobreposição sintomatológica inicial entre a Macroglobulinemia de Waldenström e a Amiloidose cardíaca, é impossível refutar a dificuldade para o diagnóstico de ambas as patologias concomitantes. Há também uma correlação inicial – devido a sintomas inespecíficos, como fadiga, dispneia e perda ponderal – com outras doenças não hematológicas, como cardiopatias primárias. A identificação de pacientes com acometimento cardíaco é um fator associado a mau prognóstico, sendo um dos principais determinantes na evolução e sobrevida. Portanto, é de fundamental importância o diagnóstico precoce e preciso para que o tratamento específico seja iniciado e que se possa prevenir danos irreversíveis de órgãos e tecidos, pois, com a correta terapia, a doença pode ser interrompida e a função dos órgãos-alvo preservada.

331 LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA FAMILIAR: UM ESTUDO DE CASO ENTRE MÃE E FILHO

Matsuoka NF, Santiago WS, Silva MCF, Alves NMM, Carmo CBCD, Silva CLOE, Rodrigues MJM, Rezende MJA, Malta LBB, Neto JVP, Mascarenhas CDC

Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil

A LLC familiar, ou leucemia linfocítica crônica familiar, recebe essa designação quando há pelo menos dois casos de LLC na mesma família. Acomete, predominantemente, pessoas caucasianas, ocidentais, com 1º grau de parentesco e, geralmente, em idades avançadas. Apesar de ser incomum, pode acometer pacientes jovens, e nesses casos há maior predisposição ao desenvolvimento de características clínicas e biológicas adversas, quando comparados a pacientes idosos.

O diagnóstico da LLC é feito por meio do imunofenótipo dos linfócitos. Desse modo, o objetivo deste trabalho é relatar um caso de leucemia linfoide crônica familiar (LLCF), em que mãe e filho foram diagnosticados com a doença. **Relato de casos:** AVS, masculino, 43 anos, filho de HSV, feminino, 76 anos, ambos diagnosticados com LLC familiar. HSV foi diagnosticada com adenoma tubular com displasia de baixo grau em cólon ascendente, tendo sido submetida a tratamento cirúrgico. Os exames físicos, realizados um ano após a cirurgia, não apresentaram alterações sistêmicas, já os exames laboratoriais apresentaram aumento no número de linfócitos (34.228), apresentando fatores de bom prognóstico. AVS se encontra em estágio mais avançado, tendo progredido com quadro de anemia, linfocitose, adenomegalia e esplenomegalia, com repercussão sistêmica (astenia + empachamento), desde 2017. Adicionalmente, foi diagnosticado carcinoma basocelular (CBC) em face e orelha, sendo submetido a tratamento cirúrgico. Ainda, o paciente apresentava hipovitaminose D e distúrbios psiquiátricos, como depressão e insônia. O paciente foi tratado com Fludarabina, Ciclofosfamida e Rituximabe, em 6 ciclos. Após 9 meses, paciente se mostra com ausência de febre, sudorese, adenomegalias, perda de peso e não há alterações sistêmicas nos exames físicos. Houve redução dos gânglios linfáticos em relação aos exames anteriores. Nos exames laboratoriais subsequentes não apresentou anemia, porém houve significativo aumento de linfócitos – 1792, podendo ser indicativo de quadro de infecção, um quadro comum na LLC devido à diminuição do nível de IgG. Apresentava fatores prognósticos positivos, como DHL e beta-2 microglobulina normais, del 13 e ZAP-70 < 20%. Exames posteriores mostraram aumento progressivo do número de linfócitos e plaquetas da mãe e do filho. **Discussão:** Nos dois casos de LLCF aqui relatados, os pacientes possuíam, ao diagnóstico, idades já avançadas, corroborando a literatura, que mostra uma forma menos agressiva da doença em pacientes idosos. Por ser uma doença sistêmica, causa uma ampla variedade de sintomas e distúrbios, que são avaliados para a tomada de decisão no manejo clínico do doente. Clinicamente, os pacientes normalmente apresentam linfocitose assintomática no sangue periférico, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, falência da medula óssea e infecções recorrentes, muitas vezes com anemia hemolítica autoimune ou trombocitopenia autoimune. Tais características podem ser observadas em HSV e AVS. O estadiamento pode ser feito por Rai, observando a sobrevida média de 5 anos, a depender do estádio clínico da doença. **Conclusão:** O paciente deste estudo, por apresentar linfocitose acentuada, além de adenomegalia e hepatoesplenomegalia, pertence ao estágio 0A de Rai e, assim como a mãe, também pertencente ao estágio 0A. Portanto, a conduta abordada para a mãe foi a vigilância clínica e acompanhamento médico periódico e, para o filho, foi a quimioterapia, com posterior acompanhamento periódico.

332 RELATO DE CASO: VASCULITE CRIOGLOBULINÊMICA GRAVE EM PACIENTE COM LLC

Lima AKM, Moreira ALC, Alves MFAS, Oliveira HM

Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Mostrar, por meio de um relato de caso, um paciente portador de LLC complicando com vasculite crioglobulinêmica. **Justificativa:** As crioglobulinas são complexos imunes que podem induzir vasculite sistêmica, envolvendo principalmente a pele, as articulações, o sistema nervoso periférico e os rins, ou seja, alto impacto na morbidade. A vasculite crioglobulinêmica deve sempre ser suspeitada em pacientes com desordens linfoproliferativas e sintomas ou sinais relacionados à vasculite. **Materiais e métodos:** Dados coletados da história clínica do paciente e pesquisa na base de dados PubMed. **Relato de caso:** Paciente AJS, leucoderma, masculino, 70 anos, com história pregressa de glaucoma, HAS e HPB, diagnosticado com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em novembro de 2012, após achado de linfocitose em checkup médico de rotina. Ao diagnóstico não apresentava citopenias e linfadenomegalias e as sorologias estavam negativas. Realizada imunofenotipagem de sangue periférico com os seguintes marcadores: CD19 +, CD5 +, CD20 +, CD22 +, CD 23 +fraco, CD 23 +fraco, IgM +fraco, FMC7+, lambda +fraco, Kappa neg, demonstrando doença linfoproliferativa crônica B madura, score 3 Matutes, sem necessidade de tratamento. Em fevereiro de 2014 houve progressão da HPB com indicação de ressecção transuretral (RTU) e, ao realizar exames, foi identificada plaquetopenia (53.000), linfocitose (18.455) e esplenomegalia leve; BCI apresentava infiltração medular difusa e moderada por linfócitos maduros e hiperplasia megacariocítica compatível com LLC/PTI secundária. Realizado tratamento com Prednisona 1 mg/kg por 2 semanas, mantendo plaquetas 50.000; foi prescrito Rituximabe (375 mg/m² por 4 semanas), com melhora das plaquetas para 144.000, e liberação para realização de RTU. Porém, em janeiro de 2017, após longo período de acompanhamento, houve surgimento de parestesia, dor e vasculite distal em membros inferiores. Exames apresentavam anemia leve, componente monoclonal IgG/lambda; FAN reagente; sorologias negativas; P-ANCA neg; C-ANCA neg; C4 no limite inferior; pesquisa de crioglobulinas positiva; TC tórax e abdome com aumento discreto do número de linfonodos em mediastino e cavidade abdominal; esplenomegalia leve. Medula óssea e imunofenotipagem com as mesmas características do diagnóstico. Houve progressão rápida e intensa da vasculite e neuropatia periférica com ulcerações e necrose. Foi realizada biópsia evidenciando vasculite leucocitoclástica, com diagnóstico de vasculite crioglobulinêmica associada à LLC. Tratamento: pulsoterapia com Metilprednisolona por 3 dias e, a seguir, tratamento quimioterápico com Rituximabe, Ciclofosfamida e Prednisona (R-CP). Recebeu 6 ciclos de R-CP, com regressão completa da vasculite e boa resposta da neuropatia periférica (grau I sensitivo-motora). Atualmente, está clinicamente bem, sem sinais progressão da LLC ou novas manifestações imunes há 12 meses. **Discussão:** As manifestações autoimunes secundárias às doenças linfoproliferativas são relativamente frequentes; entretanto, vasculite crioglobulinêmica é um evento mais raro e mais grave, podendo recorrer no curso da doença, acometendo múltiplos órgãos. A remissão da vasculite está diretamente relacionada ao controle da doença neoplásica. **Conclusão:** O diagnóstico e instituição de tratamento precoces da vasculite crioglobulinêmica são muito importantes, visto que é uma doença com morbidade e mortalidade significativas.

333 LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA T COM INFILTRAÇÃO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Medeiros GRO, Menezes I, Marchesini R, Azambuja AP, Costa L, Lisboa ESA, Silva SNB, Novak FTM, Bendlin RM, Coutinho EN

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de Leucemia Prolinfocítica T (LPL-T) com infiltração de Sistema Nervoso Central (SNC) e lesões líticas disseminadas. **Introdução:** A LPL-T é uma leucemia de células T madura rara que tem um curso agressivo e prognóstico ruim, sendo mais comum na 5ª ou 6ª década de vida e no sexo masculino. Clinicamente, os pacientes apresentam linfonodomegalias, hepatoesplenomegalia, linfocitose, anemia e trombocitopenia. Lesões de pele ocorrem em 30% dos casos e serosites em 15%. O envolvimento do SNC é raro. **Descrição:** Mulher, 67 anos, assintomática, encaminhada para hematologia em março/2018 por leucocitose com linfocitose. O hemograma de admissão mostrou 20.570 leucócitos/uL com 63% de linfócitos (12.959/uL), Hb 13,9 g/dL, VG 42 fl e 169.000 plaquetas. Sorologias negativas incluindo HTLV-1. A extensão de sangue periférico mostrou linfocitose com mais de 55% de células de tamanho médio com alta relação núcleo-citoplasma e um único nucléolo proeminente. A imunofenotipagem de sangue periférico confirmou a presença de proliferação de linhagem linfoide T madura com fenótipo aberrante (CD3++, CD4++, CD7+ fraco, CD2++, CD5++, CD45RO+, e negativas para CD8, CD45RA e marcadores linfoides B), sugerindo o diagnóstico de LPL-T. Em abril/2018 iniciou com quadro de sudorese noturna, perda ponderal (12 kg em 1 mês), dor lombar e cervical, e lesão expansiva em couro cabeludo. Admitida em junho/2018 com quadro de retenção urinária, constipação e aumento importante da linfocitose (até 40.000/uL) e do DHL (até 2.748 u/L). Ao exame físico apresentava uma lesão abaulada em couro cabeludo com aproximadamente 10 cm de diâmetro, sem lesão de pele ou hepatoesplenomegalia. Na investigação as tomografias mostraram uma lesão expansiva extracraniana com infiltração de calota e diversas lesões osteolíticas em atlas, C5 e nos corpos vertebrais T12 e L1, com componente de partes moles associado. Evidenciava ainda linfonodomegalias mediastinais e retroperitoneais e lesões líticas em asa do sacro bilateralmente. A imunofenotipagem do líquor mostrou infiltração pela mesma célula

encontrada no sangue periférico (85,7% de prolinfócitos anormais em 0,3 leucócitos/uL). Foi iniciado tratamento com Alentuzumab e quimioterapia intratecal (metotrexate, citarabina e dexametasona) com boa resposta clínica, redução expressiva da lesão em calota craniana e diminuição acentuada das contagens linfocitárias. **Discussão:** A LPL-T corresponde a aproximadamente 2% das neoplasias linfoides maduras e estima-se que os médicos veem um caso a cada 5 a 10 anos. Além disso, é uma doença muito agressiva, com uma sobrevida média de menos de 1 ano. A confirmação do diagnóstico requer uma abordagem sistemática e integração cuidadosa dos resultados da morfologia e imunofenotipagem. Nos prolinfócitos T típicos, os núcleos têm um único nucléolo proeminente e citoplasma basofílico intensamente agranular, com protusões citoplasmáticas. A imunofenotipagem demonstra a natureza pós-tímica das células T (TdT-, CD1a-, CD5+, CD2+, CD7+, CD45RO+). O acometimento de SNC na LPL-T é raro e confere pior prognóstico. Relatos da literatura sugerem manifestações clínicas variáveis, podendo apresentar-se com sintomas relacionados aos pares cranianos, cefaleia e sintomas neurológicos focais. No caso descrito, a evidência de infiltração de SNC e lesões ósseas disseminadas demonstram manifestações clínicas incomuns de uma doença rara.

334 RECAÍDA DE LINFOMA NÃO-HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LNHDGCB) COM MORFOLOGIA BURKITT-LIKE E EXPRESSÃO DE MARCADOR MIELOIDE

Siqueira LG, Rosa LI, Silva MCA, Barroso RS, Maciel FVR, Carvalho MAV, Starnini AP, Beirigo MLR, Rayol SAMMC, Herculani JECC

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

Objetivo: Relatar um caso de LNHDGCB recaído com morfologia Burkitt-Like e discutir aspectos morfológicos e imunofenotípicos. **Material e métodos:** Coleta de dados clínicos e revisão dos exames do prontuário de um paciente acompanhado no ambulatório de linfomas do ICESP/HC-FMUSP e revisão da literatura. **Resultados:** Feminino, 63 anos, admitida no serviço de Hematologia do ICESP/HC-FMUSP em junho/2016 por quadro de lesão expansiva em cavidade oral e nasal com sintomas B. Anatomopatológico compatível com proliferação linfoide CD10+, CD20+, MUM1- e Ki-67 alto, revelando LNHDGCB, com estadiamento IV(lesão óssea). Tratada com 8 ciclos de RCHOP e intratecais profiláticas, com resposta completa no PET-CT. Recaída local e no sistema nervoso central (SNC) após 9 meses. Nova biópsia de lesão com aspectos morfológicos de infiltração extranodal por LNHDGCB, expressão de CD79a, CD10, BCL-2, BCL-6 e MUM1, mas CD20- e alto Ki-67. Então, realizada terapia com IVAC e consolidação com transplante autólogo de medula óssea (ATMO) em resposta parcial. Após enxertia neutrofílica, evoluiu com citopenias; nova avaliação medular (D+30) infiltrado por 79% de células blásticas de médio a grande tamanho, arredondadas, basofílicas, moderada relação N/C, vacuolizadas, agranulares, cromatina delicada e sombras de nucléolos (Burkitt-like), que expressavam CD45++/+++, CD10+++, CD19, CD22, CD38+++, cyCD79a, CD200, CD33+, cyIgM, sIgM compatível com LNH B. Tratado com gencitabina (GDP), evoluindo com toxicidade e ausência de resposta, indo a óbito em 3 meses após a segunda recaída. **Discussão:** Distinguir o LNHDGCB e Burkitt é difícil, pois existem muitas características morfológicas e imunofenotípicas semelhantes. Ambos possuem fenótipo de células B maduras, com o Burkitt apresentando CD10 mais fortemente expresso. No caso relatado, a recaída pós ATMO apresentava uma morfologia Burkitt-Like e expressão anômala de um marcador mieloide CD33(+). O CD33 é um membro específico mieloide da família de receptores de ligação ao ácido siálico e é expresso em células progenitoras mieloides. A expressão do CD33 é bem descrita na literatura em casos de leucemia linfoblástica aguda B em até 30% dos casos, sendo esse um achado não usual em doenças linfoproliferativa crônicas B. Há relato na literatura de um linfoma anaplásico de grandes células B ALK+ com expressão anômala de CD33. **Conclusão:** A diferenciação morfológica e imunofenotípica pode ser um desafio entre as doenças linfoproliferativas B crônicas e a expressão de marcadores mieloides aberrantes nessas populações poderiam contribuir com informações adicionais, contudo, necessita de um maior número de casos para melhor avaliação.

335 LINFOMA PRIMÁRIO ÓSSEO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERAURA

Farina AM[a], Frana MVS[b], Farias J[b], Segura M[c], Piazera FZ[a]

[a] *Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Centro de Tratamento de Câncer de Brasília, Brasília, DF, Brasil*
[c] *Lâmina - Laboratório de Patologia, Brasil*

Introdução: O linfoma não-Hodgkin primário ósseo (LPO) representa 5% das manifestações de linfoma extranodal e 7% de todos os linfomas ósseos. Acredita-se que o LPO surja do tecido linfoide paraespinhal e invada subsequentemente a coluna vertebral. Sua manifestação pode ocorrer em qualquer idade, porém torna-se mais prevalente em indivíduos em sua fase adulta, sendo o acometimento primário da coluna vertebral uma forma rara de linfoma extranodal, representando 1,7% dos sítios de manifestação óssea. O tipo histológico mais comum de linfoma não-Hodgkin é o linfoma de células B, o qual representa 80% a 90% de todos os casos, sendo que 30% destes são Linfoma não-Hodgkin difuso de Grandes Células B (LDGCB). **Materiais e métodos:** Reportar um paciente masculino de 55 anos com linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B primário de alto grau acometendo corpo vertebral de L4. **Resultados:** Paciente de 55 anos do sexo masculino queixando-se de dor lombar associada a parestesia em membros inferiores bilateral há 2 meses. Ao exame físico: diminuição da força motora em membros inferiores bilateralmente ao nível de L4-L5, sem alterações miccionais. Foi realizada Ressonância Magnética (RM) da coluna dorsal evidenciando sinais de processo específico em corpo vertebral de L4, levando à redução acentuada do canal vertebral e neuroforames. PET-scan constatou lesão invadindo canal medular ao nível de L4, associado a dois linfonodos hipermetabólicos pélvicos e aumento da atividade osteoblástica na região frontal e temporo-occipital à esquerda e escápula direita, sugerindo envolvimento neoplásico. Associado a estes exames foi solicitada tomografia computadorizada de tórax, abdome, endoscopia digestiva e colonoscopia sem anormalidades. Realizada biópsia óssea, sendo constatado Linfoma não-Hodgkin difuso de Grandes Células B (LDGCB) variante de CGB, com coexpressão de CD10 e BCL-6 difusamente, alto índice proliferativo de Ki-67 e imunoexpressão de BCL-2 parcial, IPI risco intermediário e b2 microglobulina com valor de 5,68 µg/mL, estágio IV A. Optou-se pelo tratamento com R-CHOP associada com profilaxia de sistema nervoso central devido ao elevado risco de infiltração de sistema nervoso central. Paciente evolui com resposta completa ao tratamento confirmado pelo PET-Scan de controle ao final do tratamento e regressão completa da parestesia em membros inferiores. **Conclusão:** Neste caso, apresentamos paciente com LPO na coluna vertebral, acometendo corpo de L4, resultando em compressão medular. Enfatiza-se a necessidade de avaliar o potencial invasivo do tumor por meio do estadiamento, nível sérico de LDH, presença de doença extranodal e idade do paciente. Estas informações podem auxiliar em uma melhor escolha terapêutica, estimar a resposta do tumor a essa escolha e a capacidade do paciente de tolerar a terapia indicada.

336 DOENÇA DE CASTLEMAN MULTICÊNTRICA IDIOPÁTICA ASSOCIADA À SÍNDROME TAFRO

Menezes I, Medeiros GRO, Marchesini R, Costa L, Lisboa ESA, Silva SNB, Azambuja AP, Nunes EC, Nabhan SK, Spinelli BFB

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de Doença de Castleman Multicêntrica Idiopática com apresentação clínica sugestiva de Síndrome TAFRO. **Introdução:** A Doença de Castleman (DC) é uma desordem linfoproliferativa rara, caracterizada pela proliferação de linfócitos morfologicamente benignos, plasmócitos e vasos, devido à produção excessiva de citocinas, em particular IL-6. Subdivide-se nas formas unicêntrica e multicêntrica de acordo com a localização dos linfonodos acometidos. Além disso, pode estar associada a sorologias positivas para HIV e HHV-8 ou apresentar-se de forma idiopática. Um espectro clínico, que engloba os achados de trombocitopenia, anasarca, febre, fibrose reticulínica e organomegalia é denominado síndrome TAFRO. **Descrição:** L.M., 22 anos, masculino, início dos sintomas em abril/2017, apresentando epigastralgia, astenia, ascite e anasarca. Durante a evolução, necessidade de internamento por quadro de síndrome nefrótica, hepatoesplenome-

galia, anemia, plaquetopenia, febre, sudorese noturna e linfonodomegalia generalizada. Durante a investigação, foi realizada biópsia de linfonodo cervical, que evidenciou pequenos centros germinativos depletados de células típicas dessa localização, vasos com paredes hialinizadas, por vezes com inserção radial ao folículo, e zona do manto expandida, com células linfocitoides pequenas, em arranjo concêntrico. Não foram observados lençóis de plasmócitos nas zonas interfoliculares. Características compatíveis com Doença de Castleman, forma hialino-vascular. O paciente evoluiu com melhora clínica com corticoterapia (prednisona 1 mg/kg). Entretanto, apresentou retorno dos sintomas em março/2018, sendo admitido com piora importante das linfonodomegalias, febre, dor abdominal, náuseas e vômitos. Exames laboratoriais com Hb 10,6, leucócitos 5.800, neutrófilos 696 e plaquetas 15.000. Sorologias negativas, incluindo HIV e HHV-8. Submetido a TC de abdome/pelve com linfonodomegalias mediastinal e retroperitoneal, hepatomegalia leve e esplenomegalia moderada. Realizada avaliação de medula óssea, com biópsia normocelular para a idade, com aumento de megacariócitos. Optou-se por retornar ao tratamento com corticoterapia, com posterior necessidade de associação de rituximabe devido à ausência de resposta clínica satisfatória. Realizado rituximabe 375 mg/m²/dose, uma vez por semana, por 4 semanas consecutivas. Após o tratamento, apresentou melhora sintomática completa e normalização do hemograma. **Discussão:** A DC multicêntrica acomete pacientes geralmente entre a 5ª e 6ª décadas de vida, sendo mais comum no sexo masculino. A apresentação é variável, porém, apenas 10% dos pacientes são assintomáticos. A suspeita clínica deve ser considerada em pacientes com linfadenopatia periférica, febre, esplenomegalia e alteração de marcadores inflamatórios, sendo que o diagnóstico baseia-se nos achados clínicos associados à confirmação pela biópsia linfonodal. A síndrome TAFRO, por sua vez, pode ocorrer concomitante com a DC, sendo mais comum na etiologia idiopática e nas variantes hialino-vascular e mista. Para o diagnóstico são necessários três critérios maiores e dois menores, sendo os maiores a anasarca, trombocitopenia e inflamação sistêmica; e os menores a presença de biópsia compatível com DC, fibrose reticulínica e/ou aumento de megacariócitos em medula óssea, organomegalia e insuficiência renal. No caso descrito, o paciente apresentava todos os critérios diagnósticos sugeridos para a definição da síndrome.

337 HISTIOCITOSE DE CÉLULAS LANGERHANS MULTISSISTÊMICA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Diniz BD[a], Coelho J[a], Vasconcelos RS[b], Segura M[c], Frana MVS[b], Piazera FZ[b]

[a] *Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Hospital do Câncer Anchieta, São Bernardo do Campo, SP, Brasil*
[c] *Lâmina- Laboratório de Patologia, Brasil*

Introdução: A histiocitose de Langerhans é um distúrbio raro em que há proliferação de células de Langerhans imaturas, as quais formam granulomas que se desenvolvem nos ossos e causam lesões devido à infiltração dos histiócitos, podendo levar a fratura óssea.Por ser um distúrbio raro, a real incidência ainda é desconhecida, mas sabe-se que é mais comum em crianças de até 3 anos, sendo mais prevalente no sexo masculino. A etiologia da doença ainda é incerta. Apesar disso, estudos revelam que mutações no gene BRAF-V600E , o qual fornece instruções para a produção da proteína B-Raf, importante na produção de sinais específicos de crescimento celular, possuem grande impacto no desenvolvimento da histiocitose de Langerhans. A formação imprópria da proteína permite sua ativação constitutiva, permitindo que as células estimuladas se dividam irregularmente. **Material e métodos:** Relatar uma caso de histocitose de Langerhans multissistêmica em paciente adulto. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 48 anos, admitida no atendimento hospitalar com quadro de dor lombar ao nível de T10 a L1 associada à perda ponderal de 15 kg, febre vespertina e dores ósseas difusas com evolução há 3 meses. Não havia presença de déficit motor ou sensitivo ao exame neurológico. Exames complementares: hemoglobina = 11,7 g/dL; hematócrito 36,5%, ferro sérico de 25 ug/dL (35, 0 a 150, 0 ng/mL), ferritina = 708 (12,0 a 150,0 ng/mL), índice de saturação de transferrina = 18 (20,0 a 55%), VHS = 103 mm/h (< 20 mm/h). Eletroforese de proteínas sérica e urinária normal e imunofixação de proteínas sérica e urinária normal. Endoscopias digestivas alta e baixa normais. O RX do crânio apresentou pequenas lesões osteolíticas na calota. O RX da bacia revelou espaços coxofemorais preservados e articulações sacroilíacas e sínfise púbica sem alterações. Presença de múltiplas lesões esclerótica, mais acentuadas à esquerda, e estesófitos na crista ilíaca esquerda. A TC pescoço apresentou linfonodomegalia na cadeia II à direita, medindo 2,4 x 1,2 cm. A TC tórax apresentou múltiplas lesões escleróticas nas diversas estruturas ósseas focalizadas do tórax e abdome. A RNM crânio revelou espessamento da haste hipofisária, alteração de sinal da substância branca e cinzenta profundas (notadamente na região do hipotálamo, tronco cerebral e cerebelo), bem como lesões líticas na calota craniana. A paciente foi submetida a uma biópsia de medula óssea, cujo laudo anatomopatológico verificou: medula óssea hipercelular com hipercelularidade das linhagens granulocítica, eritrocítica e megacariocítica associada a processo inflamatório crônico granulomatoso com reação granulomatosa tuberculoide. O painel imuno-histoquímico expressou CD1a e proteína S-100 focalmente compatível com diagnóstico de histiocitose de Langerhans. Paciente iniciou o tratamento para histiocitose de Langerhans multissistêmica com protocolo quimioterápico com a droga Vimblastina associada a corticoide ,com boa tolerabilidade terapêutica. **Conclusão:** Por ser uma doença atípica e que pode, potencialmente, acometer diferentes órgãos, a LCH pode ser confundida com outras disfunções. Por isso, o diagnóstico clínico deve ser auxiliado por exames de imagem e laudos patológicos que ajudam a sustentar e confirmar a hipótese da rara doença.

Palavras-chaves: Histiocitose de Langerhans multissitêmica.

338 LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA DE CÉLULAS T CD4+CD8+, VARIANTE PEQUENAS CÉLULAS – UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

Jesus AA[a], Gonalves MV[a], Palhares RB[b], Sandes AF[a], Furtado VM[a], Braga WMT[a], Figueiroa HTR[a], Yamamoto M[a], Rodrigues CA[a]

[a] *Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Instituo de Infectologia Emílio Ribas, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A Leucemia prolinfocítica T (LPL-T) é uma doença rara (± 2% de todas as leucemias linfocíticas), caracterizada pela proliferação de prolinfócitos de natureza pós-tímica. Mais frequente em homens, e com idade mediana de 65 anos, geralmente apresenta curso agressivo (sintomas B, linfonodomegalia generalizada e hepatoesplenomegalia) e acentuada linfocitose (mais comumente > 100 x 10^9/L e > 200 x 10^9/L em 50% dos casos), com mais de 55% de prolinfócitos (em geral > 80%). Pela imunofenotipagem (IF), as células expressam marcadores pan-T (CD2, CD3, CD5, CD7) e CD52; a maioria (> 60%) é CD4+CD8-, sendo menos frequentes as variantes CD4+CD8+ (25%) ou CD4-CD8+(15%). TCL1 (T cell leukemia 1) está expressa em 100% dos casos de LPL-T e decorre da justaposição dos loci TCR/ [14q11] com o oncogene TCL1 [14q32]. Anormalidades cromossômicas são frequentes: 90% dos casos envolvem cromossomo 14 [67% com inv(14)(q11q32) e 5% com t(14;14)(q11;q32)], e 80% têm anormalidades no cromossomo 8: iso(8q); t(8;8)(p11-12;q12) e +8q. Ocorre ainda ativação da via JAK/STAT, com mutação no JAK3 em até 40% dos casos e do STAT5B em até 35%. A mediana de sobrevida global é < 2 anos, mas 1/3 dos pacientes tem doença indolente (< leucometria), podendo ser observados por 2-3 anos antes de iniciar o tratamento. Há escassa evidência científica sobre o tratamento ideal. Os melhores resultados têm sido relatados com alentuzumabe (anti-CD52) em monoterapia ou associado a pentostatina, ou com a associação de fludarabina, ciclofosfamida e mitoxantrona, porém com altas taxas de recidiva. Se a RC for atingida, a consolidação com transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas tem sido recomendada. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 53 anos, apresentava queixa de lesão cutânea em dorso há 20 dias, associada a astenia e inapetência. Ao exame, apresentava um linfonodo inguinal E de 3 cm e baço a 5 cm do RCE, além de grande placa eritematosa na região lombar (7 X 7 cm). A hemoglobina estava 12,6 g/dL, plaquetas 134 x 10^9/L, GB 357 x 10^9/L e linfócitos 342 x 10^9/L. Os linfócitos eram de pequeno a médio tamanho, baixa relação N/C, membrana nuclear irregular em cerca de 12% das células, cromatina condensada e nucléolo evidente em cerca de 15%. A imunofenotipagem (IF) do sangue periférico revelou expressão positiva para $CD3^{mod}$, $CD4^{parc}$, $CD8^{maisfraca}$, $CD2^{mod}$, CD5, CD7, CD25, CD26, TCRa/b e TCL1 e negativa para TCRg/d, CD19, CD30, CD38, CD94, concluindo assim o diagnóstico

de LPL-T CD4+/CD8+. A biópsia de pele confirmou infiltração linfocitária difusa da derme, com predomínio perianexial, com o mesmo imunofenótipo do sangue periférico. Infelizmente, a paciente recusou-se a iniciar o tratamento proposto (alentuzumabe em monoterapia), optando por tratamentos alternativos, tendo perdido seguimento até o momento. **Discussão e conclusão:** Relatamos o caso de uma paciente com LPL-T CD4+CD8+, com apresentação clínica agressiva, cujo sangue periférico não apresentava a morfologia característica de prolinfócitos. A expressão da oncoproteína TCL1, associada à expressão do CD7+, serviu para diferenciá-la de outras doenças linfoproliferativas de células T (como a síndrome de Sézary, ATLL e LGL). Este caso enfatiza que a LPL-T deve ser considerada mesmo em pacientes com linfocitose sem morfologia característica e ilustra a importância da IF no diagnóstico diferencial das neoplasias linfoproliferativas crônicas T de forma mais precisa e com maior velocidade.

339 CLADRIBINA NO TRATAMENTO DE LEUCEMIA DE LINFÓCITOS GRANDE GRANULARES T VARIANTE GAMA-DELTA REFRATÁRIA

Mendonca MVA, Rosa DAA, Lacerda IS, Kaneko HJA, Guimarães MX, Freire PGC, Castro HP, Kersting VRC, Ferreira FSB, Xavier FD

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: Descrever uso de esquema terapêutico à base cladribina (2-CDA) para tratamento de leucemia de linfócitos grande granulares T (LLGG-T), variante gama-delta refratária. **Material e métodos:** Revisão de prontuário e da literatura. **Resultados:** Feminino, 52 anos, procurou atendimento por sangramento e metrorragia. Apresentava plaquetopenia (14.000/mm^3), espaço de Traube ocupado e petéquias nos membros inferiores. PET/TC apontou esplenomegalia hipermetabólica suspeita para infiltração linfomatosa. Imunofenotipagem de medula óssea evidenciou 1,75% de linfócitos T com fenótipo anormal (expressando CD16, CD56 e TCRg/d, sem expressar CD5 e CD57). A pesquisa de clonalidade T foi positiva. Recebeu então o diagnóstico de LLGG-T gama-delta. Apresentava ainda neutropenia, com aftas orais e infecções (sinusite/faringite/ITU) de repetição, tratadas com antibioticoterapia. O fator reumatoide foi negativo, mas apresentava FAN 1/160, anti-B2-glicoproteína I positivo fraco e C3 pouco reduzido. Demais anticorpos autoimunes investigados foram negativos. Paciente iniciou tratamento com prednisona 1 mg/kg/d com normalização do hemograma após 2 semanas, sugerindo citopenias imunes associadas. Houve recorrência das citopenias durante desmame da prednisona, e foi associado metotrexato (MTX) por 4 meses. Devido a efeitos adversos (diabetes secundário e ganho de peso), a paciente interrompeu por conta própria apenas a prednisona e evoluiu com piora da plaquetopenia (63.000/mm^3) e da neutropenia (525/mm^3). Foi iniciada então pulsoterapia de 4 dias com dexametasona e MTX, mantidos por 2 meses. Houve melhora das plaquetas (124.000/mm^3), mantendo neutropenia grau 4 e infecções de repetição. Seguiu-se tratamento com rituximabe por 3 semanas, sem resposta de neutrófilos. Iniciou-se, após ciclofosfamida, 500 mg/semana + dexametasona 40 mg/semana durante 1 mês, mas houve piora da neutropenia (156/mm^3). Em seguida, foi administrada 2-CDA 0,14 mg/kg/d SC por 5 dias, atingindo-se resposta hematológica completa após 21 dias. **Discussão:** A paciente em questão apresentava quadro de LLGG-T, com plaquetopenia e neutropenia sintomáticas. Atualmente, não há tratamento padrão para essa condição, sendo o uso de terapia imunossupressora em monoterapia de agentes como metotrexato, ciclofosfamida e corticoides a que apresenta melhor evidência de benefício na abordagem inicial. Devido a raridade da doença e quantidade limitada de dados prospectivos, é difícil produzir recomendações para pacientes refratários à primeira linha de tratamento. A terapia citotóxica com análogos de purina deve ser considerada em pacientes com manifestações mais agressivas, esplenomegalia volumosa ou infiltração medular linfocítica pronunciada. Até março de 2017, foram relatados menos do que 50 pacientes tratados com fludarabina, cladribina, deoxicoformicina ou bendamustina, com taxa de remissão global de aproximadamente 79%, toxicidade aceitável e remissão molecular frequente. Nossa paciente foi refratária a 4 linhas de tratamento e obteve remissão após ciclo único de 2-CDA. **Conclusão:** O caso permitiu demonstrar a eficácia do uso de cladribina em paciente com LLGG-T gama-delta refratária. A inclusão de cladribina e de outros análogos de purina como medicações de primeira linha é uma questão em aberto, que necessita de mais estudos prospectivos.

340 MORFOLOGIA ATÍPICA NA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA AO DIAGNÓSTICO: COMO INTERPRETAR?

Marques FM, Goncalves MV, Pfister V, Guirao FP, Barbosa MCR, Jesus AA, Pesquero JB, Chauffaille MLLF, Rodrigues CA, Yamamoto M

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A morfologia atípica da leucemia linfocítica crônica (LLC) é definida pela presença de porcentagem aumentada de prolinfócitos, linfócitos com irregularidades nucleares e características imunoblastoides. Estudos clínicos observaram associação entre aumento de prolinfócitos (> 10% das células linfoides) com trissomia 12 (+12), estado não mutado IgHV, mutação NOTCH1, maior chance de transformação para Richter e pior prognóstico. No entanto, estudos anteriores não avaliaram estes dados ao diagnóstico, e sim logo antes de iniciar o tratamento. **Objetivo:** Analisar a distribuição dos diferentes padrões morfológicos ao diagnóstico e avaliar sua influência prognóstica. **Material e métodos:** Análise morfológica do sangue periférico (May-Grünwald-Giemsa) de 137 pacientes portadores de LLC (59% masculinos). Foram contabilizadas células atípicas: prolinfócitos (Pro), imunoblastos (Imuno) e outras atipias (Atip) por 3 examinadores diferentes em 200 células linfoides/caso. Mann-Whitney, qui-quadrado e log-rank foram utilizados para comparação das variáveis. **Resultados:** A mediana de idade foi 68 anos (38-91), sendo o estádio Binet A em 60%, B em 20% e C em 20%. IgHV mutado foi visto em 51% pacientes e não mutado em 49%. Mediana (e variação) dos valores hematimétricos: hemoglobina 12,8 g/dL (3-17,9), leucócitos 34,2 x 10^9/L (7,0-945,0), linfócitos 27,5 x 10^9/L (5,0-841,0), plaquetas 178 x 10^9/L (15-414). Esplenomegalia e hepatomegalia foram observadas em 28 e 22% dos casos, respectivamente. Algum grau de atipia foi observado em 99% dos casos. Observamos as seguintes porcentagens de células atípicas [mediana (variação): atípicas totais = 6 (0-34); Pro = 2 (0-22); Imuno = 0 (0-7); Atip = 0 (0-28)]. Não foi encontrada relação entre a morfologia atípica e gênero, IgHV, Binet, hemograma e CD38. Pacientes que apresentavam +12, associada ou não a outras alterações, apresentaram maior frequência de Pro > 5% (48% vs. 21% para os que não tinham +12, p = 0,01) e maior contagem das 3 atipias somadas (Pro+Imuno+Atip, mediana: +12=10% vs. 5% para os demais, p = 0,035). Entretanto, não foram observadas quaisquer associações entre a presença de Pro ou qualquer atipia com a evolução clínica (progressão, sobrevida livre de eventos e sobrevida global). **Discussão:** A relação entre +12 e LLC atípica tem sido documentada na literatura e nossa coorte também sugere essa associação. Diferentemente dos estudos realizados à época do tratamento, relações entre atipias e outros fatores prognósticos como CD38, IgHV e Binet não foram observadas quando do diagnóstico. Da mesma forma, não se observaram alterações na sobrevida e tempo para tratamento. Apesar do tamanho da nossa série ser limitado, a presença de atipias, sejam prolinfócitos ou outros tipos celulares, não sugerem necessidade de mudanças nas condutas clínicas iniciais virtualment todos casos irão apresentar algum grau de atipia ao diagnóstico. No entanto, mantém-se de extrema importância a avaliação criteriosa e seguimento morfológico dos casos. As transformações para formas mais agressivas podem manter o mesmo perfil imunofenotípico da LLC, e a avaliação da morfologia e correlação com a clínica serão fundamentais para o diagnóstico correto.

341 TRICOLEUCEMIA VARIANTE: ACHADOS LABORATORIAIS DE UMA SÉRIE DE CASOS

Chereghini AT, Goncalves MV, Daniel DC, Silva RG, Maekawa YH, Muramoto FJ, Tamashiro N, Takao TT, Sandes AF, Silva MCA, Silva MCA

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: As tricoleucemias são neoplasias de linfócitos B maduros raras que, à avaliação morfólogica, apresentam projeções citoplasmáticas filiformes. Pela mais nova classificação da Organização Mundial de Saúde, as tricoleucemia podem ser Clássicas (HCL) ou Variantes (HCLv). A HCL e a HCLv apresentam importantes diferenças clínico-laboratoriais. A Tricoleucemia Variante é a mais rara das duas, com incidência de menos que 1:1.000.000 habitantes/ano. Ao contrário da HCL, na HCLv, em geral, a leucometria é elevada, não há monocitopenia e suas células neoplásicas apresentam cromatina mais delgada com nucléolo evidente. Imunofenotipicamente, as células de HCLv não apresentam a

expressão do CD25 e elas também não apresentam a presença de mutação do gene BRAF, características praticamente universais da HCL. **Objetivo:** Descrever as características laboratoriais de todos os casos de HCLv diagnosticados entre os anos de 2015 a 2018 no Grupo Fleury. **Métodos:** Estudo retrospectivo descritivo com levantamento dos casos de HCLv diagnosticadas entre os anos de 2015 a 2018 no Grupo Fleury, correlacionando-os com seus parâmetros laboratoriais. Hemogramas foram analisados em contador hematológico Sysmex XE 5000 e submetidos a revisão morfológica. O estudo imunofenotípico foi realizado em sangue ou medula óssea adiquiridos em citômetro FACS Canto 8 cores com análise feita no programa Infinicity. Os anticorpos estudados foram: CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD23, CD25, CD38, CD45, CD56, CD79b, CD103, CD123, CD200, KAPPA, LAMBDA, FMC7, IgM, IgD, IgG, IgA. **Resultados:** Nos 3 anos, sete casos de HCLv foram identificados. Isto equivaleu a 0,04% de todas as amostras que deram entrada no laboratório durante este período. A mediana de idade foi de 86 anos (58-89), sendo três do sexo masculino e quatro do sexo feminino. No hemograma, as medianas foram: hemoglobina = 10,15 g/dL (var 8,8 – 12,7 g/dL); linfócitos = 2.385/mm^3 (1.400-16.448/mm^3); monócitos = 530/mm^3 (200 – 3.084/mm^3); Plaquetas = 91.000/mm^3 (76.000 – 97.000, com um outlier = 1.106.000/mm^3). A imunofenotipagem por citometria de fluxo (5 sangues periféricos e 2 amostras de medula óssea) demonstrou positividade universal de CD19, CD20, FMC7, CD103 e CD11c (apenas uma com expressão parcial). Quanto às imunoglobulinas, 5 casos eram duplo postivos para IgM e IgD+, 1 era positivo apenas para IgM e outra apresentava IgG. A expressão de cadeias leves foi forte, sendo 2 kappas e 5 lambda. Nenhum caso expressou CD123, CD10, CD25, CD38 ou CD5. O CD200 foi negativo em 5 casos, e nos outros 2 foi fraco. Três casos realizaram cariótipo e todos foram normais. **Conclusão:** Por não apresentar alterações citogenéticas específicas, a técnica que faz o diagnóstico para HCLv (junto com o quadro morfológico) é a citometria de fluxo. A ausência de CD25 e CD123, junto com a presença de CD11c e CD103, sugerem o diagnóstico de HCLv excluindo HCL. Outro marcador importante para o diagnóstico diferencial é o CD200, que são negativos ou de baixa expressão, diferenciando entre HCLv das HCL.

342 EVOLUÇÃO CLÍNICA FAVORÁVEL EM PACIENTES NÃO TRATADOS, APESAR DE TEREM CRITÉRIOS DE TRATAMENTO SEGUNDO O IWCLL

Jesus AA, Molla VC, Pereira AD, Fonsêca ARBM, Lacerda MP, Guedes NR, Marques FM, Gonalves MV, Yamamoto M, Arrais-Rodrigues C

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

Introdução: Segundo o IWCLL, International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia, publicado em 2008 e recentemente revisado, os critérios de indicação de tratamento de LLC incluem: 1) citopenias (Hb < 10 g/dL, plaquetas < 100 x 10 e 9/L); 2) adenomegalias > 10 cm ou sintomáticas; 3) esplenomegalia > 6 cm do RCE ou sintomática; 4) sintomas constitucionais; 5) linfocitose progressiva ou tempo de duplicação linfocitária < 6 meses; 6) complicações autoimunes não responsivas a corticoterapia; e 7) manifestações extranodais. Entretanto, em nossa observação, muitos pacientes toleram muito bem várias dessas manifestações clínicas. **Objetivos:** Descrever uma série de pacientes com LLC tratados segundo critérios mais conservadores para início de tratamento, definidos localmente. **Pacientes e métodos:** Foram avaliados todos pacientes com LLC acompanhados prospectivamente com diagnóstico entre janeiro de 2013 e junho de 2018. Em nosso serviço, decidimos, desde março de 2013, adotar os seguintes critérios: 1) citopenias sintomáticas persistentes (não definidos valores mínimos, mas sim a tendência à queda ou à presença de sintomas relacionados); e 4) sintomas constitucionais apenas se persistentes e se descartadas outras possíveis causas para os mesmos. Os critérios 2, 3 e 6 foram mantidos e os critérios 5 e 7 não foram considerados para indicação de tratamento. **Resultados:** Foram diagnosticados 90 pacientes nesse intervalo. A maioria era do sexo masculino (52%), com mediana de idade de 68 anos (variação 44 a 91). O estádio de Binet era A em 57 pacientes (63%), B em 18 (20%) e C em 15 (17%). O FISH, realizado em 35 pacientes resultou normal em 20%, trissomia 12 em 23%, e del17p em 17%. Dos 90 pacientes analisados, 50 (56%) apresentaram indicação de tratamento segundo os critérios do IWCLL, sendo 29 (32%) ao diagnóstico e 21 (23%) ao longo do acompanhamento. Já pelos critérios locais, 33 (37%) pacientes apresentaram indicação, sendo 13 (14%) ao diagnóstico e 20 (22%) ao longo do acompanhamento. Dessa forma, 17 pacientes com indicação pelo IWCLL não foram tratados até o momento, seguindo os critérios locais. As indicações de tratamento pelo IWCLL desses 17 pacientes eram citopenias em 7 pacientes, duplicação linfocitária em 5, sintomas constitucionais em 4 e doença extranodal (pele) em 1 paciente. A mediana de tempo de seguimento desde o momento que passaram a ter indicação de tratamento pelo IWCLL até o fechamento desse estudo foi de 33 meses, variando de 0 a 62. Dos 17 pacientes, 4 faleceram sendo 2 por causas cardiológicas, 1 por atropelamento e 1 de causa desconhecida (perdeu seguimento após 2 anos acompanhando). Nenhum óbito foi atribuível à LLC. A sobrevida global em 4 anos foi de 75% para os 33 que foram tratados *versus* 80% para os 17 que não foram tratados (p = 0,68). **Discussão e conclusão:** A série de casos apresentada nos mostra que é possível ser mais conservador na indicação de tratamento na LLC sem qualquer prejuízo clínico para o paciente. Pacientes não tratados, já tendo indicação pelo IWCLL há vários meses, estão sendo acompanhados sem necessidade de tratamento até o momento, com mediana de seguimento já de quase 3 anos. Especialmente no Brasil, onde há grande limitação das opções terapêuticas em LLC, protelar o primeiro tratamento por vários meses pode ser excelente estratégia, além de reduzir o tempo de exposição às drogas, diminuindo os potencias efeitos colaterais e toxicidades de longo prazo.

LEUCEMIAS AGUDAS

343 CURRENT TREATMENT PREFERENCES IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A SURVEY IN BRAZIL

Portugal RD, Nucci M

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

Introduction: In spite of substantial progress in the treatment of acute myeloid leukemia (AML), most adults eventually relapse from their disease. The combination of a 7-day continuous infusion of cytarabine and an anthracycline for 3 days (the so-called "7+3" regimen) can be considered standard of care for patients younger than 60 years old. The treatment of older and unfit patients is subject to debate. **Objectives:** We designed a survey and distributed it among a sample of hematologists to identify current practices in AML. **Methods:** Ten questions were developed for this survey. Four questions were related to type of institution and available diagnostic tools. Five presented clinical scenarios and elicited treatment decisions. One final question tried to identify new drugs to be incorporated in AML treatment. The questions were answered online using the Survey Monkey™ software. Descriptive statistics were reported. **Results:** The sample size comprised 100 hematologists from Brazil. Most reported regular (63%) treatment of AML patients. Hospitals were classified as private, public, university hospital, or mixed (public and private) in 29%, 14%, 22%, and 35% of cases, respectively. Karyotype analysis and polymerase chain reaction (for some mutations) were available in 88% and 71% of institutions, respectively. Younger patients were selected to receive the 7+3 protocol in 98% of cases. The preferred antracycline was daunorubicin (64%), and 34% preferred idarubicin. The daunorubicin dose varied from 45 mg/m^2 (4%) to 90 mg/m^2 (19%), but the most used dose was 60 mg/m^2 (56%). Bone marrow evaluation 14 days after the beginning of chemotherapy (D14) was performed by 55% of physicians. Consolidation after CR with 3 g/m^2 of cytarabine twice a day for 3 days (6 doses) was used by 70%. Hypomethylation agents (47%) were the treatment of choice for elderly/unfit patients. The new drugs expected by more than 50% of physicians were midostaurin (63%) and gemtuzumab ozogamicin (52%). These were followed by sorafenib (46%), venetoclax (36%), CPX-351 (17%), enasidenib (11%), quizartinib (9%), and bortezomib (6%). **Discussion:** The typical treatment sequence (> 50% of cases) for younger patients would be: "7+3" with 60 mg/m^2 of daunorubicin, evaluation of bone marrow on day 14 and high-dose cytarabine with 3 g/m^2 twice a day for 3 days. The treatment of elderly and unfit patients was heterogeneous. The drugs sorafenib and venetoclax appeared as highly expected if compared with the FDA-

approved enasidenib and CPX-351. **Conclusion:** The most prevalent AML treatments were in accordance with current guidelines. There is room to improve the availability of diagnostic tools. The incorporation of emerging drugs was expected by most of physicians.

344 DAUNORUBICIN 90 MG/M² IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA INDUCTION: LONG TERM FOLLOW-UP

Portugal RD, Loureiro MM, Urago K, Garnica M, Lyrio R, Nucci M

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

Introduction: The outcome of acute myeloid leukemia (AML) improved significantly in recent years. Increasing the daunorubicin dose to 90 mg/m² improved the rate of complete remission and survival in some studies. Here, we report our results, after longer follow-up, of patients treated with the "7+3" protocol using daunorubicin 90 mg/m². **Material and methods:** This retrospective single-center study was conducted at the Hospital Universitário Clementino Fraga Filho of the Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil. Between July 2010 and April 2015, we included 13 patients with AML treated with 90 mg/m² of daunorubicin on days 1 to 3 and cytarabine 200 mg/m² on days 1 to 7 (by continuous infusion). Patients in CR received consolidation chemotherapy (2–4 cycles) consisting of cytarabine 3 g/m² given every 12 hours on days 1, 3, and 5 (6 doses/cycle). **Results:** All 13 patients had *de novo* AML and were 60 years old, or younger. Complete remission (CR) was achieved in 9 patients (69.2%). All CRs occurred after the first induction cycle. A second course (5 + 2) of chemotherapy was administered to 2 patients that died without achieving CR and two more patients died during induction without documentation of CR. Stem cell transplant after first CR (CR1) was performed in one case (7.6%) and in 2 cases (15%) after relapse. Relapses were observed in 4 (44.4%) of the 9 patients that obtained CR. At the time of writing 4 patients (31%) were still alive and in CR1. **Discussion:** The ongoing question of whether AML outcomes could be improved with higher daunorubicin dose was addressed in many trials that compared 90 mg/m² with 45–60 mg/m² or idarubicin 12 mg/m². Overall, the dose of 45 mg/m² produced inferior results. Increased toxicity with 90 mg/m² is a matter of concern. **Conclusion:** The findings of this study are comparable with current AML treatment results using daunorubicin 90 mg/m² or 60 mg/m². The dose of 45 mg/m² should no longer be used.

345 CITOGENÉTICA CONVENCIONAL E MOLECULAR E CLASSIFICAÇÃO OMS 2016 EM LLA: EXPERIÊNCIA DE UM LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA

Lucon DR, Ratis CA, Kishimoto RK, Mayer CZ, Carneiro LF, Fernandes PF, Silva JL, Bacal NS, Velloso EDRP

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever os achados citogenéticos (cariótipo e FISH) e a classificação pela OMS 2016 de casos de LLA ao diagnóstico enviado a um laboratório de citogenética. **Material e métodos:** Entre 05/2014 a 02/2018 foram analisados cariótipos de medula óssea por Banda G e por Painel de FISH LLA-B [rearranjos MYC (8q24), Deleção p16, Rearranjo E2A, Hiperdiploidias (CHIC2/D10Z1/D17Z1), Deleção/ Rearranjos MLL (11q23), Translocação t(9;22) ou BCR/ABL, Translocação t(12;21) ou ETV6 / RUNX1 e rearranjos IGH (14q32) (Cytocell®)]. Realizado a seguir classificação da LLA pela OMS 2016 com estratificação por faixas etárias. **Resultados:** Foram analisadas amostras de 54 pacientes portadores de LLA pré-tratamento. Destes, 10 casos não puderam ser classificados por falta de imunofenotipagem e/ou cariótipo. Dos 44 casos, a mediana de idade foi 5 anos (0 meses a 61 anos), sendo 3 (6,8%) menores de 12 meses, 28 (63,6%) de 1 a 15 anos, 13 (29,5%) maiores de 16 anos; 42 (95,5%) LLA-B e 2 (4,5%) LLA-T. Dois dos 3 portadores com idade inferior a 1 ano tinham LLA-B com rearranjo do KMT2A. Na faixa etária de 1 a 15 anos predominou o subtipo Hiperdiploide (46,4%), seguido por ETV6-RUNX1 (21,4%), LLA-NOS (21,4%), Early T-LLA (3,6%), iAMP21 (3,6%), BCR-ABL1 like (3,6%), TCF3-PBX1 (3,6%). Na faixa etária acima de 16 anos predominou o subtipo LLA-NOS (58,3%), seguido por hiperdiploide (16,7%), KMT2A (16,7%), LLA-T (8,3%). O cariótipo e FISH foram analisados concomitantemente em 29 amostras, sendo 89,7% (26 amostras) alterados. **Discussão e conclusão:** Nossos resultados são concordantes com a literatura, mostrando que na faixa etária pediátrica de 1 a 15 anos há predominância dos subtipos de bom prognóstico, Hiperdiploide e t(12;21), e na LLA do lactente predomina o rearranjo KMT2A. Foi detectado um caso de possível BCR-ABL like e um com iAMP21. Apesar do pequeno número de casos estudados, não observamos presença do subtipo BCR-ABL1 na LLA do adulto, e a presença de grande número de LLA-NOS pode corresponder ao subtipo BCR-ABL1 like , o qual deve ser estudado por outras técnicas moleculares.

346 CARIÓTIPO E PAINEL DE FISH NA LLA: DESCRIÇÃO DE ACHADOS E CONCORDÂNCIA DE METODOLOGIAS

Ratis CA, Lucon DR, Kishimoto RK, Santos MFMD, Safranauskas RMSO, Borri D, Cordeiro MG, Velloso EDRP

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever os resultados de 136 amostras de FISH Painel LLA-B obtidos de pacientes portadores de LLA e compará-los com os resultados de cariótipo. **Material e métodos:** Análise de Painel de FISH para LLA-B [rearranjos MYC (8q24), Deleção p16, Rearranjo E2A, Hiperdiploidias (CHIC2 /D10Z1/D17Z1), Deleção/Rearranjos MLL (11q23), Translocação t(9;22) ou BCR/ABL1, Translocação t(12;21) ou ETV6 / RUNX1 e rearranjos IGH (14q32) (Cytocell®)] e de cariótipo por Banda G em amostras de medula óssea de portadores de LLA no período de 05/2014 a 02/2018, em um laboratório de referência. **Resultados:** Foram analisadas 136 amostras de FISH, 54 com diagnóstico de LLA pré-tratamento. Essas amostras pertenciam a 65 pacientes, mediana de idade 7 anos (1 mês a 61 anos), sendo 5 (7,7%) menores de 12 meses, 41 (63%) de 1 a 15 anos, 9 (13,8%) de 16 a 39 anos e 10 (15,4%) maiores de 40 anos; 52 LLA-B, 4 (6,2%) LLA-T e 9 sem definição. Em 136 casos de FISH analisados, 45 apresentaram-se alterados. A sonda que se apresentou mais vezes alterada foi a da t(12;21): 31 alterações encontradas, sendo 24 alterações numéricas (cromossomos 12 e/ou 21), 4 fusões ETV6/RUNX1, 2 amplificações do gene RUNX1 e uma deleção do ETV6 (12p). Em segundo lugar, foi a (CHIC2 /D10Z1/D17Z1): 21 alterações numéricas, seguida das sondas IGH (1 rearranjo, 2 deleções e 15 alterações numéricas), MYC (14 alterações numéricas), P16 (11 deleções e 3 alterações numéricas), E2A (2 rearranjos, 2 deleções e 6 alterações numéricas), MLL (5 rearranjos e 3 alterações numéricas) e t(9;22) BCR/ABL1 (6 alterações numéricas nos cromossomos 9 e/ou 22). Dentre as 100 amostras que realizaram concomitantemente o cariótipo: 60% apresentaram resultado normal no FISH e no cariótipo; 8% apresentaram anormalidades somente no FISH [3 (fusão ETV6 / RUNX1 e del12p), 2 (clone pequeno no FISH com hiperdiploidia), 2 (poucas metáfases), 1 (clone não observado nas metáfases)]; 3% das amostras apresentaram somente o cariótipo anormal (cromossomos alterados não estudados no Painel); 29% das amostras com FISH e cariótipo anormais foram discordantes em 6 casos (20,7%), pois a t(12;21) (n = 3), del(9p) (n = 2), del(12p) (n = 1) e AMP(21) (n = 1) não foram visualizadas nos cariótipos alterados. **Discussão e conclusão:** A citogenética convencional combinada ao estudo por FISH permite a detecção de alterações importantes para a classificação e prognóstico da LLA. Nossos resultados mostram que, predominantemente na LLA-B da criança, o FISH foi importante (em 14% dos casos) para reconhecer a t(12;21), a amplificação intracromossomal do RUNX1 e a deleção P16, entretanto, o cariótipo mantém-se fundamental para detecção de inúmeras anormalidades.

347 LONG-TERM SURVIVAL OF ADULTS WITH B-CELL PRECURSOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (BCP-ALL) AFTER TREATMENT WITH BLINATUMOMAB AND SUBSEQUENT ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Gökbuget N[a], Stein A[b], Zugmaier G[c], Bruggemann M[d], Bonifacio M[e], Dong X[f], Kantarjian H[g], Bargou R[h], Topp M[i]

[a] *Department for Internal Medicine II, Hematology/Oncology, University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany*
[b] *City of Hope, Duarte, USA*
[c] *Amgen Research (Munich) GmbH, Munich, Germany*
[d] *University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Germany*
[e] *Department of Medicine, Section of Hematology, University of Verona, Verona, Italy*

[f] *Global Biostatistical Science, Amgen Inc., Thousand Oaks, USA*
[g] *Department of Leukemia, MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, USA*
[h] *Comprehensive Cancer Center Mainfranken, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany*
[i] *Department of Internal Medicine II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany*

Introduction: In B-cell precursor (BCP) acute lymphoblastic leukemia (ALL), blinatumomab has demonstrated efficacy in two phase-2 trials: MT103-203 (Gökbuget et al, Blood 2017) in minimal residual disease (MRD), and MT103-211 in relapsed/refractory (R/R) disease (Topp et al, Lancet Oncology 2014). We describe the long-term outcomes after blinatumomab followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT). **Methods:** Survival after blinatumomab and alloHSCT in continuous complete remission (CCR) was evaluated from two phase-2 trials, MT103-203 (MRD trial) and MT103-211 (R/R trial). In the MRD trial, 116 patients were treated with blinatumomab between November 2010 and February 2014. In the R/R trial, 189 patients were treated with blinatumomab between January 2012 and October 2013. For both trials, patients were followed up through 2017. **Results:** Patient characteristics and outcomes are summarized in the Table. Among blinatumomab patients in CCR, most patients who received alloHSCT in the MRD trial were > 35 years of age whereas those in the R/R trial were younger (35 years). After a follow-up of at least 3 years, survival of blinatumomab patients with or without alloHSCT in the MRD trial according to age 35 years or > 35 years was as follows: among patients 35 years, 16/26 (62%) patients with alloHSCT in CCR were alive versus 2/9 (22%) patients with no alloHSCT in CCR; among patients > 35 yrs, 19/48 (40%) patients with alloHSCT in CCR were alive compared to 13/27 (48%) with no alloHSCT in CCR. Median overall survival (OS) from time of alloHSCT was not reached in patients 35 years in either trial (Table). **Conclusion/Summary:** These results suggest that in transplant-eligible patients in CCR, alloHSCT following blinatumomab is a potential option.
Table: Patients with alloHSCT in CCR.

	MT 103–203 n = 74[a], n (%)	MT 103–211 n = 34, n (%)
Characteristics		
Age, n (%), years		
35	26 (35)	19 (56)
> 35 to 55	29 (39)	9 (26)
> 55	19 (26)	6 (18)
Median (range)	43 (18.67)	31 (18.65)
Donor		
Related, n (%)	19 (26)[b]	8 (23)
Unrelated, n (%)	53 (72)	23 (68)
Matched, n (%)	20 (27)	9 (26)
Unmatched	23 (31)	10 (29)
Unknown, n (%)	6 (8)	3 (9)
Cord	4 (5)	1 (3)
Unknown, n (%)	2 (3)	3 (9)
Conditioning regimen		
Myeloablative	32 (43)	15 (44)
Reduced intensity/nonmyeloablative	35 (47)	12 (35)
Unknown	7 (20)	7 (21)
100-day mortality after HSCT, n (%)[c]	5 (7)	4 (12)
Outcomes		
Median OS from alloHSCT, months		
Age 35 years	NE	NE
Age > 35 years	25.7	15.9
Median RFS from alloHSCT, months		
Age 35 years	NE	16.4
Age > 35 years	15.5	15.9

AlloHSCT, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; NE, not estimable; OS, overall survival; RFS, relapse-free survival.
[a] 74 patients received on-study HSCT in CCR excluding patients with Ph+ disease and patients not in CCR at treatment.
[b] 1 haploidentical start excluded.
[c] No venous occlusive disease-related deaths.

348 COMPROMETIMENTO POLIOSTÓTICO E SÍNDROME DE COMPRESSÃO MEDULAR POR MASSA EPIDURAL: RARA APRESENTAÇÃO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA NA INFÂNCIA

Trinca RM, Delbuono E, Lederman HM, Toledo SRC, Pires MGC, Sousa AVL

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relato da rara apresentação de leucemia aguda linfoide (LLA) na Pediatria como massa leucêmica epidural com compressão medular associada a comprometimento ósseo difuso. **Método:** Descrição de relato de caso com revisão do prontuário e da literatura. **Relato de caso:** VNAS, feminino, parda, 8 anos, natural de São Vicente-SP, admitida no IOP/Graacc/Unifesp com artralgia aditiva, pauciarticular, de grandes articulações, e despertar noturno havia 2 meses. Progrediu com dor lombar com paraparesia crural e piora da constipação intestinal. Apresentava-se em posição antálgica, sensibilidade e força motora diminuídas em membros inferiores, com artrite em joelhos e tornozelos, com limitação funcional. No hemograma inicial: Hb 9,5 g/dL, Ht 27%, VCM 79,8 fL, HCM 26,6 pg; Leucócitos: 5.180/mm³ (escalonamento normal e sem blastos); Plaquetas: 332.200/mm³. Na radiografia de tórax, evidência de massa paravertebral em coluna torácica. Na avaliação de extensão da doença, na Ressonância Magnética (RM) de corpo total: massas fusiformes com hipersinal em T2 e restrição à difusão na região paravertebral torácica média bilateral (T6 a T8), com invasão do canal medular, além de inúmeros focos de alteração de sinal na medular de ossos longos, pelve, corpos vertebrais e ossos da face, com hipersinal em T2 e restrição à difusão, sugestivas de infiltração da medular óssea (MO). Realizada avaliação medular com 94% de blastos no mielograma, cujo perfil imunofenotípico foi de LLA pré-B, sem fenótipo anômalo, com o seguinte achado na citogenética: 46,XX,del(13)(q22),der(19)t(1,19)(q23;p13)[20]. Pela presença das massas extradurais, a paciente foi estratificada como sistema nervoso central (SNC) 3, sem achado de blastos na citologia liquórica. Iniciado Protocolo de Indução do IC-BFM-2002, Risco Intermediário, embora sendo boa respondendora ao corticoide, migrou para grupo de alto risco no D15, pela ausência de resposta morfológica medular. Ao término da indução, na RM de Corpo Total havia resolução completa das massas paravertebrais, com MO hipocelular sem blastos, com evidência clínica da resolução dos sintomas de compressão medular. **Discussão:** O achado de massa epidural com compressão da medula espinhal é uma emergência oncológica, rara em casos de LLA, com incidência inferior a 1% dos casos, sendo mais comum em pacientes com tumores neuroblásticos ou Leucemia Mieloide Aguda. A RM de Corpo Total auxilia como estratégia diagnóstica da extensão acometimento ósseo/canal medular e pode revelar infiltração de MO no esqueleto axial e apendicular em crianças com queixas musculoesqueléticas. Entretanto, a infiltração da medula óssea difusa na RM não é específica de leucemia aguda. Outra peculiaridade do caso, foi o achado citogenético da t(1,19)(q23;p13) pela fusão dos genes TCF3-PBX1 que, como descrito, apresenta maior associação com SNC 3 ao diagnóstico e maior risco de recaída. **Conclusão:** Nos casos de compressão medular por infiltração/massa leucêmica, devidoà emergência oncológica, a primeira escolha terapêutica é quimioterapia, com resultados rápidos pela eficaz resposta ao uso do corticoide em altas doses. A despeito da apresentação aleucêmica no sangue periférico, o diagnóstico de LLA deve ser lembrado em situações de acometimento poliostótico e massa em coluna vertebral. O reconhecimento do subgrupo citogenético/molecular de LLA com t(1,19)(q23;p13) tem sido motivo para intensificação da terapia.

349 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E SUAS COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS: ANÁLISE DE DADOS SECUNDÁRIOS

Mello FF, Rego EM

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: Entre as complicações do tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA), a neutropenia febril (NF) é uma das mais frequentes em quimioterapia e leva a morbidade, gastos de recursos de saúde e comprometimento da eficácia do tratamento. **Objetivo:** Caracterizar os episódios de NF, agentes infecciosos, mortalidade e causas de óbito após a primeira indução de remissão em pacientes acometidos por

LMA, em prontuários hospitalares, no período de 01/01/2012 a 31/12/2017. **Método:** Estudo retrospectivo e descritivo sobre complicações de LMA em pacientes acima de 18 anos em tratamento com quimioterapia mielossupressora. Coleta de dados baseada em informações de prontuários, com um roteiro sobre tratamento, complicações, evolução, resposta ao tratamento e profilaxia. **Resultados:** Em 69 fases de tratamento, correspondentes a 30 pacientes, o ambiente foi quarto com fluxo laminar e pressão positiva realizado 67 vezes (97,1%), e em enfermaria regular ocorreu em apenas 2 situações (2,9%). A profilaxia contra infecções, realizada em todos os casos, incluiu Aciclovir 53 vezes (75,4%), Sulfametoxazol e Trimetoprima em 61 oportunidades (88,4%). Os sítios de infecção até o 7° dia de tratamento foram: 5 vezes em abdômen (17,8%), 3 em dentes e gengivas (10,7%), 3 em flebite (10,7%), 12 em pele e/ou tecidos moles (42,8%), 2 em períneo (7,14%), 7 nos pulmões (25%), 3 em seios da face (10,7%) e 1 trato urinário inferior (3,5%). Já os sítios de infecção entre o 8° e o 14° dias de tratamento foram: 20 vezes em abdômen (55,5%), 1 em dentes e gengivas (2,7%), 3 em flebite (8,3%), 4 em pele e/ou tecidos moles (11,1%), 9 em pulmões (25%), 4 nos seios da face (11,1%), 2 em lábios (5,5%) e 2 em trato urinário (5,5%). A ocorrência de sepse foi identificada em 16 situações de tratamento (23,2%). A presença de neutropenia febril foi registrada em 65 fases de tratamento (94,2%), e não houve neutropenia febril em 4 situações de tratamento (5,8%). O crescimento de micro-organismos em cultura foi realizado em 33 tratamentos (47,8%), sendo a bactéria *K. pneumoniae* em 11 (33,3%) de 33 culturas positivas. Em segundo lugar, a *P. aeruginosa* foi identificada em 7 (21,2%) das 33 culturas. Foram identificadas *E. coli* em 4 culturas (12,1%), *C. tropicalis* em 2 (6,06%), *S. epidermidis* em 3 (9,09%), *S. haemolyticus* em 4 (12,1%), e os agentes *S. sanguinis*, *T. beigelii*, *R. ornithinolytica*, *M. morgani*, *E. faecalis*, *E. cloacae*, *C. difficile* e *C. albicans* foram detectados em apenas 1 cultura (3,03%). O fungo *Aspergillus* sp. foi identificado em 2 culturas (6,06%). Os desfechos registrados relativos às 69 fases de tratamento foram: 11 mortes (15,9%), 9 tratamentos refratários (13%), 46 remissões completas (66,6%) e 3 remissões parciais (4,3%). As mortes ocorreram em situações de tratamento, sendo 2 durante a consolidação (18,1%), 5 na indução (45,4%), 3 na segunda indução (27,2%) e 1 durante a reindução (9,09%). **Conclusões:** O estudo aponta os principais agentes infecciosos – bactérias – que acometem os pacientes submetidos a tratamento para LMA e sítios de infecção mais frequentes, como pele/tecidos moles e pulmões. A profilaxia contra infecções e isolamento em quarto com fluxo laminar e pressão positiva, realizados em quase 100% dos casos, atuam como importante medida na redução das infecções. Apesar de expressiva parte dos óbitos após a primeira indução ocorrer devido a choque séptico, cerca de 2/3 (dois terços) dos tratamentos impostos obtiveram sucesso, com remissão completa em 46 fases de tratamento.

350 SEQUENCIAMENTO DE NOVA GERAÇÃO (NGS) E SNP ARRAY EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) COM RESULTADO DE CARIÓTIPO NÃO INFORMATIVO

Noronha TR[a], Mitne-Neto M[b], Zorovich ME[b], Chauffaille ML[b]

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

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença complexa e dinâmica, caracterizada por múltiplas mutações condutoras adquiridas que revelam caminhos distintos na evolução da doença. O cariótipo (KT) identifica alterações cromossômicas que auxiliam no diagnóstico, prognóstico, escolha do tratamento e monitoramento da doença. Contudo, alguns não apresentam metáfases. Daí a incorporação de novos exames ser necessária para contemplar as diversas alterações genéticas. O sequenciamento de nova geração (NGS) é uma ferramenta inovadora, que permite sequenciar simultaneamente diversos genes relacionados à doença. Arranjos de polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPa) é um método genômico que avalia todos os cromossomos simultaneamente, detecta perdas, ganhos e perda de heterozigose de cópia neutra (CN-LOH). **Objetivos:** Investigar o ganho de informações genéticas, utilizando NGS e SNPa, em pacientes com LMA que apresentaram resultado de KT não informativo. **Material e métodos:** Foram selecionadas 14 de 49 amostras de MO de pacientes com LMA, ao diagnóstico, que apresentaram resultado de KT não informativo para serem avaliadas por NGS (Ion AmpliSeq AML Research Panel – painel de 19 genes) e SNPa (Affymetrix – CytoScan HD). **Resultados e discussão:** O NGS identificou alterações em 10 (71,4%) casos e o SNPa em 7 (50%). Dos 14 pacientes, 12 (85,8%) apresentaram alterações por um dos métodos e apenas 2 (14,2%) não tiveram nenhuma alteração identificada. Foram identificadas 19 mutações condutoras em 13 genes ou regiões genômicas; em 10 casos, pelo menos uma variante patogênica foi encontrada e em 7 casos, duas ou mais variantes patogênicas. As mutações foram nos genes FLT3: ITD em 4 (29%) casos, DNMT3A em 2 (14%), NRAS em 2 (14%), KIT em 2 (14%), TET2 em 2 (14%), NPM1 em 1 (7%), FLT3 (D835V) em 1 (7%), IDH1 em 1 (7%), ASXL1 em 1 (7%), TP53 em 1 (7%), PTPN11 em 1 (7%), JAK2 em 1 (7%) e CEBPA em 1 (7%). O SNPa identificou ganho de material nos cromossomos 1, 5, 7, 8, 9, 11 e 20; perda nos cromossomos 5, 8, 9, 17 e 20; e regiões de CN-LOH nos cromossomos 9, 11 e 17. O NGS e o cariótipo molecular por SNPa dos 14 casos de LMA revelou informações moleculares, microscópicas e CN-LOH adicionais em relação ao KT, demonstrando, assim, que a combinação dos três métodos melhora a taxa de detecção de alterações cromossômicas e moleculares. Com efeito, cada um dos testes tem uma característica de desempenho e avalia ou deixa de avaliar determinadas alterações. No entanto, o prognóstico das alterações identificadas por SNPa e algumas mutações e/ou combinações de mutações ainda não estão bem estabelecidas nas Diretrizes atuais. Os métodos NGS e SNPa têm a vantagem de não necessitar de divisão celular, pois relacionam-se diretamente à estrutura do DNA, trouxeram grandes avanços, tanto econômicos quanto técnicos, e agregaram conhecimento sobre as bases moleculares da LMA; apesar disso, o maior obstáculo para a utilização dessas ferramentas na rotina é o alto custo. **Conclusão:** O NGS e o SNPa ampliaram a detecção de alterações genéticas nos casos de LMA com KT não informativo, permitindo identificar alterações estruturais e moleculares importantes na patogênese da LMA. O resultado deste estudo sustenta que a redundância de exames KT, NGS e SNPa é benéfica e favorece a ampla e indistinta caracterização da doença.

351 HYDROPEROXIDES AS NEW PUTATIVE MARKERS OF DISEASE EVOLUTION DURING THE INDUCTION PHASE OF CHILDHOOD B-CELL ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TREATMENT

Oliveira GEB[a], Trigo FC[b], Takakura ET[c], Victorino VJ[d], Bonifácio KL[a], Panis C[c,e], Barbosa DS[a]

[a] *Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brazil*
[b] *Hospital do Câncer de Londrina, Londrina, PR, Brazil*
[c] *Laboratório de Biologia Tumoral, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brazil*
[d] *Instituto Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[e] *Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brazil*

Objectives: This study evaluated markers of oxidative stress in patients with B-ALL at different days of treatment induction. **Methods:** Peripheral blood (PB) and bone marrow (BM) samples of 17 B-ALL patients were serially collected for evaluation of the pro-oxidative status (nitric oxide products-NOx and hydroperoxides) and antioxidants (sulfhydryl groups – SH and total radical-trapping antioxidant parameter – TRAP). Analyses were conducted at diagnosis (D0) and in the subsequent days of treatment (D8, D15, D22, and D28), divided in accordance with changes in the drug administration protocol and sample collection (D0 to D28 for PB and D0, D15, and D28 for BM). **Results:** For PB, NOx augmented from D8 to D22 and from D8 to D28. SH was depleted in PB from D8 to D28, and hydroperoxides increased from diagnosis to D28. For BM, only NOx levels increased significantly from D15 to D28. Comparison of PB and BM revealed that BM hydroperoxides were higher at D0 in relation to PB, suggesting a pro-oxidant environment prior to chemotherapy. At D15, BM was still more oxidized than PB. Hydroperoxides were higher in BM from patients exhibiting minimal residual disease at D15 and reduced in PB of patients without minimal residual disease at D28. **Discussion:** NOx metabolites showed early changes for PB, but late variation in the BM. Antioxidants were found depleted only in PB, suggesting a putative mechanism of defense against SH depletion in BM. Hydroperoxide seems to be the most relevant mediator from this study, since it was shown to be permanently increased in PB during induction treatment, and was significantly higher in BM environment. These findings suggest that oxidative stress occurrence may be necessary during the response

to chemotherapy in the initial treatment of LLA. **Conclusion:** These findings indicate that hydroperoxides fluctuate in PB and BM at distinct phases of initial B-ALL treatment and render such metabolites as putative markers for minimal residual disease.

352 A RETROSPECTIVE COHORT EVALUATION OF THE IMPACT OF ABNORMAL LYMPHOID CD7 ANTIGEN EXPRESSION ON ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN SOUTHEAST BRAZIL

Vigiato JA[a], Mauad VAQ[a,b], Aragni IL[a], Aquino GSA[a], Borducchi DMM[a,b]

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

Objectives: Acute myeloid leukemia is an aggressive myeloproliferative neoplasm characterized by pathological proliferation of precursor committed with myeloid differentiation path. As the knowledge of cytogenetics increase, an individualized approach and target therapy enter in the treatment arrays. The study and understanding of a lymphoid antigen CD7, non-usual marker, may be fundamental to future development and improvement of treatment options. Therefore, our objective is to evaluate the impact of CD7 antigen presentation as an outcome predictor. **Methods:** Analysis of the CD7 expression and development of a binary group survival comparison, as well as multivariable analysis, including epidemiological data, patients' characteristics, karyotype and gender to determine CD7 isolated impact on overall survival rates. **Results:** Out of 61 patients with AML, 15 expressed CD7, while 46 did not. The average age in the CD7+ group was 60.13 years, and in the CD7- group it was 52.9 years. The majority of the CD7- patients are men (58.7%), while they are a minority in the CD7+ group (33.3%). The remission rate (RR) was 40% in CD7+ and 39.13% in the CD7- group. Results of the Overall Survival (OS): in one month it was 66.67% in CD7+ and 69.67% in the CD7- group; in one year it was 45.7% in CD7+ and 23.9% in CD7-. The OS in three years was revealed to be 38.1% in CD7+ patients and 21% in CD7- patients. The DFS in three years was higher in the CD7- groups (72.2%) than in the CD7+ groups (60%). The Median Overall Survival in the CD7+ group was 8.2 months, while in the CD7- it was 2.03 months, almost four times less. **Discussion:** In this study, this marker was a good prognostic value, as the CD7+ patients lived four times longer than the CD7- patients (OS) and had a lower DFS and no differences concerning the RR. On the contrary, other studies support that CD7+ is a bad prognostic marker, for example: the CR rate and the OS of CD7+ patients are lower than in the CD7- patients. Other studies suggest that CD7+ does not adversely affect the OS and DFS in the favourable or intermediate cytogenic category, only in unfavourable cytogenic, shown by the lower OS. This controversy could be explained by methodological differences, such as technique of immunophenotyping or inconsistency in the criteria to define CD7 positivity. As genetic aberrancies are seen at different frequencies in the different studies, non-associations between immunophenotype and genetic aberrancies could also contribute to the contradictory prognostic value. Also, the difficulty to perform a multifactorial analysis supports this controversy, as the studies usually estimate the impact of only some factors on AML, and not all of them together. **Conclusion:** In this study, the CD7-positivity was a good prognostic marker, as the CD7+ group had a higher OS, a lower DFS and no differences in RR. In order to fully understand the impact on prognosis of this marker, it becomes necessary to study specific groups with CD7+ with the same karyotype/mutation; to study groups with different cytogenetics such as, for example, favourable, intermediate or unfavourable; and to analyze multivariate factors, and not only the markers isolated.

353 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE TOXICIDADE DA L-ASPARAGINASE EM NEOPLASIAS LINFOIDES – EXPERIÊNCIA NO USO DE FORMULAÇÕES DISTINTAS

Rosa LI[a], Silva-Junior WF[a], Amarante GBD[a], Buccheri V[a], Pereira J[a], Rocha V[a,b], Velloso ED[a], Rego EM[a]

[a] *Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Universidade de Oxford, Oxford, Reino Unido*

Objetivo: A L-asparaginase constitui importante agente quimioterápico no manejo da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) na população pediátrica e adulta jovem, com uso menos frequente em outras neoplasias hematológicas. Suas diferentes formulações apresentam efeitos colaterais com variados graus de intensidade, tornando a busca por um perfil menos tóxico e de fácil posologia uma importante meta no âmbito da pesquisa e prática clínica. Objetivando melhor conhecimento desse perfil, procedemos à análise descritiva da experiência do uso deste fármaco num serviço de referência em doenças onco-hematológicas. **Material e métodos:** Análise descritiva de fatores clínicos, laboratoriais e do perfil de segurança relacionado ao uso da L-asparaginase nas doenças onco-hematológicas. **Resultados:** Após análise retrospectiva, foi identificado o uso da L-asparaginase no tratamento de 27 pacientes entre junho/2009 e março/2018. A idade mediana ao diagnóstico foi 26 (17-60) anos, com predomínio masculino (52%). As doenças de base foram o linfoma extranodal T/NK, tipo nasal (33%), LLA-B (26%), LLA-T (26%) e linfoma linfoblástico T (15%). Vinte pacientes (74%) apresentavam resposta completa após tratamento. Os protocolos mais frequentes foram o BFM 86 (63%), utilizado em nosso serviço no tratamento de LLA/Linfoma Linfoblástico em pacientes com até 35 anos, e o protocolo SMILE (26%), terapêutica de escolha nos linfomas T/NK tipo nasal em estadio avançado ou recaídos/refratários. A formulação utilizada foi a L-asparaginase derivada de *Escherichia coli*, com 9 casos de uso de Leuginase®/Beijing (33%). A medicação foi administrada por via intramuscular e não houve uso profilático de medicações anti-histamínicas ou corticoides. Fenômenos trombóticos ocorreram em 3 casos (11%), sendo os sítios de trombose identificados como trombose venosa cerebral, trombose relacionada a cateter venoso central de longa duração e em topografia de membro superior. Outros efeitos adversos foram Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES) e pancreatite laboratorial, cada um responsável por 1/27 casos. Não houve registro de toxicidade hepática ou alérgica, apesar da monitorização laboratorial entre os ciclos. Valores de fibrinogênio inferiores a 100 mg/dL ocorreram em 10 pacientes (37%). Não foi possível demonstrar diferença estatisticamente significante de toxicidade entre diferentes formulações. **Discussão:** Nossos dados evidenciam limitada toxicidade da L-asparaginase, com complicações trombóticas dentro do esperado pela literatura. Contudo, não encontramos manifestações alérgicas em nossa casuística, as quais respondem pela maioria dos registros de toxicidade publicados, o que poderia ser explicado pela subnotificação das reações com menor grau de intensidade. Não houve óbito relacionado à medicação, e a interrupção precoce ocorreu nas complicações trombóticas e neurológicas. Apesar da ocorrência de hipofibrinogenemia em 37% dos casos, não foram registradas manifestações clínicas de sangramento. **Conclusão:** Apesar das limitações relativas ao tamanho da amostra e heterogeneidade dos pacientes, os dados citados demonstram perfil tolerável de toxicidade da L-asparaginase e reafirmam sua importância no tratamento das neoplasias linfoides. As intercorrências relacionadas a diferentes formas comerciais e recentes dificuldades de abastecimento reforçam a necessidade de conhecermos mais detalhadamente o perfil de segurança e toxicidade dessa medicação.

354 REVERSINA, UM INIBIDOR SELETIVO PARA AURORA QUINASES, REDUZ A VIABILIDADE CELULAR EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Carlos JAEG[a], Lima K[b], Traina F[c], Machado-Neto JA[a]

[a] *Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[c] *Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Objetivo: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia agressiva que apresenta uma proliferação clonal exacerbada de progenitores hematopoiéticos imaturos, o que prejudica a hematopoese normal. Em adultos, a LLA é associada com altos índices de recaídas e mortalidade. A família das proteínas Aurora quinases (AURK) compreende serina-treonina quinases que desempenham funções relevantes para proliferação celular através da regulação da mitose e citocinese

durante o ciclo celular e é composta pelas Aurora quinase A (AURKA), B (AURKB) e C (AURKC). Além da alta expressão das AURKs ter sido reportada em tumores sólidos e hematopoiéticos, uma função relevante dessas proteínas tem sido atribuída para a manutenção do fenótipo neoplásico. A reversina é um análogo sintético de purina que atua como um inibidor multiquinase, apresenta seletividade para as AURKs e possui potencial antineoplásico. Em modelos de leucemia mieloide aguda e leucemia mieloide crônica, o tratamento com reversina é capaz de induzir apoptose e catástrofe mitótica, e de reduzir a clonogenicidade. Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo avaliar os efeitos da inibição farmacológica das AURKs, por meio do uso da reversina em modelos celulares de LLA. **Material e métodos:** As linhagens celulares de LLA-T Jurkat e de LLA-B Namalwa foram expostas ao tratamento com doses crescentes de Reversina (Ø;1; 2,5; 5; 10; 25 e 50 M) por 24, 48 e 72 horas. O veículo, DMSO, na mesma concentração da dose mais alta do fármaco de interesse foi utilizado como controle negativo. A viabilidade celular foi avaliada pelo ensaio de methylthiazoletetrazolium (MTT). A concentração inibitória de 50% (IC50) foi estabelecida através de regressão linear e a análise estatística foi realizada pelo teste ANOVA e pós-teste Bonferroni, ambas obtidas a partir do software GraphPad Prism. Um valor de p menor que 0,05 foi considerado significativo. **Resultados:** Em células Jurkat (LLA-T) e Namalwa (LLA-B) o tratamento com reversina reduziu significativamente a viabilidade celular de forma dose- e tempo-dependente ($p < 0,05$). Os valores de IC50 para 24, 48 e 72 horas de tratamento com reversina foram 10; 8,5 e 3,8 M para células Jurkat e 6,4; 5 e 5 M para células Namalwa, respectivamente. **Discussão e conclusão:** Em modelos celulares de LLA-T e LLA-B, a reversina apresentou efeitos antineoplásicos, reduzindo de forma significativaa viabilidade celular. Nossos achados sugerem que a inibição de múltiplas quinases, incluindo as AURKs, através da reversina, pode ser uma abordagem promissora para o tratamento das LLAs. Estudos mecanísticos estão em andamento para elucidar os eventos moleculares e os processos celulares envolvidos na resposta das células leucêmicas à reversina.

Apoio: FAPESP e CNPq.

355 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM MATURAÇÃO (FAB:M2), COM ACOMETIMENTO EXTRAMEDULAR

Silveira MP, Mariano GD, Uveda EF, Oliveira CP, Oliveira JP, Sá L, Mattar SBA, Villela ISS, Araujo GMP, Camargo FS, Silva DE

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, MG, Brasil

Introdução: As leucemias são neoplasias malignas hematológicas caracterizadas pela proliferação desregulada de células progenitoras imaturas da hematopoiese originadas na medula óssea. A leucemia mieloide aguda (LMA) é um grupo heterogêneo de doenças clonais do tecido hematopoiético, que se caracteriza pela proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mieloide (blasto), ocasionando produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais, com consequente substituição do tecido normal. A doença extramedular é mais comum nas leucemias monocíticas agudas (FAB: M5) do que nos outros tipos. A hipertrofia gengival constitui uma característica marcante das leucemias agudas M5, podendo ocorrer em até 50% dos casos. E, em geral, a leucemia cutânea está associada a um pior prognóstico. **Objetivo:** Relatar o caso de uma leucemia mieloide aguda com maturação (FAB: LMA M2), com infiltração extramedular e evolução favorável. **Métodos e materiais:** Paciente masculino, 53 anos, com quadro de dor e hipertrofia gengival há 20 dias, tratado com antibioticoterapia sem melhora, evoluindo concomitantemente com fraqueza, sudorese noturna, astenia, adenomegalia generalizada, palidez cutâneo-mucosa e nódulos subcutâneos em membros inferiores, além de equimoses difusas. Apresentava perda ponderal de 7 kg neste período e tosse seca. Hemograma evidenciou leucocitose de 160.000 com 98% de blastos, contagem plaquetária de 27.000/mm³, anemia e coagulopatia. Mielograma mostrou presença de células de grande tamanho, baixa relação núcleo-citoplasma, cromatina frouxa, alguns com núcleos, presença de citoplasma granular, indicando medula óssea compatível com leucemia aguda. A imunofenotipagem de medula óssea foi positiva para CD13 (heterogêneo), CD33 (forte, homogêneo, CD38 (moderado), CD1 17, HLA-DR e mieloperoxidase. Conclusão: Leucemia Mieloide Aguda com maturação (Classificação FAB: LMA M2). A tomografia de tórax evidenciou lesões difusas no parênquima pulmonar, sugestivas de infiltração secundária pela doença. **Resultados:** Paciente recebeu indução com esquema terapêutico "3 + 7" (idarrubicina/citarabina) e MADIT intratecal após resolução da leucocitose. Sem lise tumoral. Apresentou remissão completa da doença após indução, com desaparecimento da doença extranodal egengival, nódulos subcutâneos e pulmonar. Liquor resultou negativo para células neoplásicas. Seguiu em consolidação com altas doses de ARA-C, mantendo-se em remissão e com doença residual mínima (DRM) negativa na medula óssea. Apresentava 2 irmãs HLA idênticas, sendo encaminhado para transplante de medula óssea alogênico aparentado após 2 ciclos de consolidação da quimioterapia. Segue em remissão da doença, em processo de transplante. **Discussão:** Apesar do quadro clínico do paciente de infiltração gengival, doença extramedular e leucocitose ser mais comumente encontrado em leucemia monocítica aguda (FAB: M5) e geralmente com um curso mais agressivo, neste caso tratou-se de uma leucemia mieloide aguda com maturação (FAB: M2), que, apesar da manifestação extramedular e agressividade do quadro clínico incial, apresentou evolução favorável. **Conclusão:** O caso clínico apresentado evidencia uma leucemia mieloide aguda com infiltração extramedular e leucocitose, com resposta completa e DRM negativa ao tratamento de indução e consolidação, sendo classificada em alto risco pela leucocitose e encaminhada para transplante de medula óssea alogênico aparentado, até o momento com evolução favorável.

356 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SE APRESENTANDO COM DOR ABDOMINAL E DÉFICIT MOTOR EM MEMBRO INFERIOR: A IMPORTÂNCIA DO ACOMETIMENTO EXTRAMEDULAR COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SINTOMAS HABITUAIS

Lamônica A, Pastori MDS, Yamaguti GG, Delamain MT, Oliveira GB, Pagnano KBB, Duarte BKL

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

Objetivos: A apresentação extramedular da leucemia mieloide aguda (LMA) é relativamente comum, ocorrendo em 25% dos casos que apresentam doença medular concomitante. Entre os sítios mais comuns estão pele, sistema nervoso central, osso e linfonodos. Descrevemos aqui um caso de LMA com apresentação clínica incomum. **Resultados:** Mulher, 18 anos, previamente hígida, veio transferida de outro serviço em dezembro de 2017 por quadro de dor abdominal com início súbito, de forte intensidade e parestesia com déficit de força em membro inferior esquerdo há 3 semanas. Havia procurado atendimento de emergência em diversas ocasiões e, na última, após realização de tomografia de abdome, foi identificada massa anexial bilateral, tendo sido estabelecida a hipótese de cisto ovariano hemorrágico, razão de seu encaminhamento. Tomografia de abdome total realizada em nosso serviço mostrou volumosas formações expansivas anexiais bilaterais (aspecto neoplásico) com realce heterogêneo pelo contraste sendo a maior delas, medindo 5,1 x 5,1 x 7,3 cm (APx LLx CC) e localizada na região anexial esquerda. O hemograma da admissão mostrava hemoglobina de 10 g/dL, Leucócitos 20.250 céls/mm³, sendo o diferencial: 24% segmentados, 19% linfócitos e 20% blastos, plaquetas 122.000 céls/mm³. Diante da hipótese de LMA com acometimento extramedular, foi realizado mielograma e imunofenotipagem de medula óssea, que foram compatíveis com LMA M2 (FAB). A citogenética mostrou t(8;21)(q22;q22) em todas as metáfases. Coletado líquor sem acometimento neoplásico. Pela urgência em se iniciar o tratamento, não foi possível biopsiar a massa anexial. Após o tratamento quimioterápico, a paciente evoluiu com recuperação hematológica e regressão das lesões anexiais, conforme evidenciado por RNM realizada no D+1 da indução, que mostrou realce de raiz emergente de L5 à esquerda, que se estendia superiormente pela cauda equina até sua emergência medular no corno posterior ipsilateral, compatível com a sintomatologia apresentada, que ainda persistia após a quimioterapia. Diante da persistência desses sintomas, optou-se por irradiação dessa topografia, após a qual a paciente evoluiu com melhora do quadro neurológico. **Discussão:** O acometimento ovariano por LMA é raro, e poucos casos foram descritos na literatura. Não há consenso sobre as características de exames imagens que sugiram esse diagnóstico, devendo o diagnóstico ser suspeitado com o acometimento ovariano bilateral. A maior complexidade do caso ocorre quando se apresenta de forma isolada (sem acometimento medular), devido à raridade desse acome-

timento, o que retarda as tentativas de obtenção de um diagnóstico histológico. O acometimento de nervos periféricos também é raro e seu tratamento complexo, principalmente quando não há resposta precoce à quimioterapia. Frequentemente, a persistência e gravidade dos sintomas leva à necessidade de tratamentos adjuvantes, como a radioterapia. **Conclusão:** O presente relato ressalta a importância do acometimento extramedular de LMA como diagnóstico diferencial de sintomas frequentes, como dor abdominal. A avaliação combinada desses sintomas, em conjunto com o hemograma, é fundamental no diagnóstico com apresentação clínica não habitual. O grau de suspeição deve ser ainda mais elevado quando o acometimento extramedular é isolado e o hemograma é normal.

357 LLA NA INFÂNCIA COM REARRANJO DO GENE PAX5 E MONOSSOMIA DO 7: NUANCES DA APRESENTAÇÃO DA LLA PH-LIKE

Blois TR, Delbuono E, Toledo SRC, Oliveira ID, Pires MGC, Sousa AVL

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relato de Leucemia Linfoide Aguda (LLA) B derivada com raro rearranjo do gene PAX5 na t(7;9)(q11.2;p13) e monossomia do 7 na infância. **Método:** Descrição de relato de caso com revisão do prontuário e da literatura. **Relato de caso:** MM, 9 anos, descendência asiática, natural de São Paulo-SP, com cansaço e palidez havia 2 semanas, hematomas em membros inferiores, micropoliadenopatia e hepatoesplenomegalia. No hemograma: Hb: 7,4 g/dL; Ht: 21%; VCM: 82 fl; HCM: 28 pg; Leucócitos: 3.210/mm³ às custas de linfócitos, Plaquetas: 9.200/mm³ e 56% de blastos. No mielograma: 96,4% de blastos de características linfoides, com imunofenotipagem por citometria de fluxo (CF) da medula óssea compatível com LLA comum, com os seguintes marcadores positivos: CD45, CD34, CD66c, CD19, CD10, CD22, CD38, CD58, CD81, e negativos: cIgM, MPO, cCD3, CD13, CD33. Ausência dos transcritos BCR-ABL p190, ETV6-RUNX1 e TCF3-PBX1. Na citogenética clássica: 45,XX,-7, der(9)(7;9)(q11;p13)[20]. No Protocolo IC-BFM 2002 RI, foi boa respondedora à prednisona no D8, no D15 com doença residual mínima (DRM) por CF igual a 1,5%, e no D33 em remissão morfológica e DRM ausente. Embora com velocidade de resposta satisfatória, pelos achados citogenéticos associados ao alto risco de recidiva, pela relação com LLA Philadelphia-like (Ph-like), a paciente foi estratificada para intensificação da terapia a partir da consolidação. **Discussão:** O gene PAX5, no cromossomo 9p13, é um dos maiores reguladores da linfopoiese, e seus rearranjos ou deleções induzem o bloqueio da diferenciação dos linfócitos B. Em LLA B derivada, os rearranjos com o gene PAX5 ocorrem em apenas 2%-3% dos casos. Seus parceiros são um grupo heterogêneo de genes, que codificam proteínas envolvidas na sinalização, transcrição e remodelação da cromatina. Estas translocações são citogeneticamente semelhantes, e levam à expressão de uma das três fusões distintas com PAX5: AUTS2 (7q11.22), ELN (7q11.23) ou POM121 (7q11.23), sendo a avaliação molecular fundamental para discriminação dos parceiros. O achado citogenético da paciente com der(9)(7;9)(q11;p13) pode dar origem a três recorrentes genes de fusão: PAX5-AUTS2, PAX5-POM121 e PAX5-ELN. Entretanto, a importância do reconhecimento dessa fusão deve-se ao prognóstico desfavorável, em especial quando o rearranjo PAX5-ELN associa-se à monossomia do 7. Um novo subgrupo genético é delineado com esses achados, pelo espectro molecular sugestivo de LLA Ph-like. O perfil gênico dessa entidade é complexo, associado à alta frequência de lesões que ativam tirosinaquinase (TKI) e deleções do gene IKZF1, que pode ser causado pela monossomia do 7. Aos raros rearranjos do gene PAX5 e sua ocorrência concomitante com a monossomia do 7 na LLA de precursor B na infância, são atribuídos o comportamento de LLA Ph-like. A ampla caracterização molecular desse subgrupo pode melhorar as curvas de sobrevida das crianças, com a associação de inibidores de TKI ou de JAK2 à quimioterapia convencional. **Conclusão:** Genes AUTS2, ELN e POM121, três dos dezesseis parceiros de fusão PAX5, localizados na região de 7q, formam um cluster único de parceiros do PAX5. O achado do der(9)(7;9)(q11;p13) com monossomia do 7 reforça a importância do reconhecimento de possíveis subgrupos de alterações moleculares recorrentes associadas a LLA Ph-like, nos direcionando para a prática de uma medicina de precisão, com o refinamento da estratificação de risco e de tratamento baseado em alterações citogenéticas sentinelas.

358 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA APÓS TRATAMENTO DE LINFOMA TESTICULAR: COMPLICAÇÃO RELACIONADA AO TRATAMENTO?

Queiroz VC[a], Sthel VM[a], Balbino AC[a], Olcese AP[a], Vicari P[a], Silva MCA[a], Mendona MC[b], Franco MIF[b], Figueiredo VLP[a]

[a] *Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE), São Paulo, SP, Brasil*

[b] *Serviço de Anatomia Patológica do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: Raros casos de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Síndrome Mielodisplásica (SMD) ocorrem concomitantemente ou precocemente após tratamento de linfoma, questionando a relação entre as neoplasias. **Objetivo:** Discutir LMA/SMD relacionada a tratamento: relato de caso e revisão de literatura. **Relato de caso:** MAS, 58 anos, recebeu diagnóstico em janeiro/2016 de linfoma de testículo esquerdo após orquiectomia com imuno-histoquimica CD20 e CD 79a positivo e CD3 negativo. Ao estadiamento, doença restrita ao testículo com análise liquórica e biópsia de medula óssea sem infiltração. O hemograma era normal. Tratado com 6 ciclos de R-CHOP, radioterapia do testículo contralateral e quimioterapia intratecal. Em março/2017, apresentou nódulos subcutâneos em face e parede abdominal. Produto de biópsia da parede abdominal, demonstrou proliferação de linfócitos T (CD3 e CD4 positivo) e granulócito (CD15), com índice mitótico 70%, sugerindo processo reacional. Imunofenotipagem de sangue periférico sem evidência de clonalidade. Em outubro/2017, evoluiu com fadiga e citopenias; mielograma revelou o diagnóstico de LMA com 90% de blastos de fenótipo MPO, CD117, CD13, CD33 positivos e CD 34, CD56 e HLA-DR negativos. Cariótipo 47,XY,+mar [6 metáfases]. FISH negativo para as alterações genéticas t(8;21), inv16, t(9;22) e t(15;17). Biópsia de face evidenciou infiltração por blastos mieloides (positivo: MPO, CD45, CD117 com KI67 = 70% e CD34, CD79a, CD20 negativos). Tratado com protocolo padrão de indução seguido de intensificação, o paciente encontra-se em remissão do linfoma e da LMA. **Discussão:** A essa evolução levantamos três hipóteses: 1- Sarcoma granulocítico testículo: no caso foi feita revisão de lâmina e realizado imuno-histoquímica para CD117, o qual foi negativo, descartando a possibilidade de sarcoma granulocítico ao diagnóstico; 2- Leucemia secundária ao tratamento quimioterápico: LMA/SMD relacionadas a tratamento citotóxico e/ou radioterapia são entidades bem reconhecidas e estão associadas a um pior prognóstico se comparada a LMA/SMD de novo, ocorrendo em média de 3-5 anos após exposição a inibidor de topoisomerase II (antraciclinas) e 5-10 anos após exposição a agente alquilante (ciclofosfamida); 3- Anormalidades citogenéticas prévias: 5%-10% dos indivíduos acima de 65 anos, sem evidência de doença hematológica, são portadores de genes mutados presentes em neoplasias hematológicas, entre eles DNMT3A, TET2, ASXL1, TP53, JAK2, BCORL1, GNAS e SF3B1. A presença dessas mutações aumentam o risco de desenvolvimento de neoplasia hematológica, incluíndo linfoma de células B, leucemia linfocítica crônica, mieloma múltiplo, SMD e LMA, sugerindo que essas doenças possam ter um ancestral comum. Acredita-se que pacientes que desenvolvam malignidade de linhagem mieloide e linfoide concomitantemente possam ter uma predisposição genética, principalmente relacionada às mutações RUNX1, ETV6, DDX41. **Conclusão:** Acreditamos que o nosso paciente provavelmente possuía alterações citogenéticas prévias, o que justificaria o aparecimento precoce da LMA.

359 LEUCEMIA AGUDA BIFENOTÍPICA: RELATO DE CASO

Costa EMM[a], Costa CSA[a], Nunes IV[b], Santos HHM[c], Reis GMD[b], Pires E[a], Ribeiro AP[a], Santos YSD[d], Almeida AM[c], Lima JG[e]

[a] *Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), São Bernardo do Campo, SP, Brasil*

[b] *Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil*

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

[d] *Faculdade AGES de Medicina, Jacobina, BA, Brasil*

[e] *FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil*

Objetivo: Relato de caso de um paciente portador de leucemia aguda bifenotípica enfatizando o entendimento da complexidade e a im-

portância do diagnóstico e tratamento desta doença rara. **Relato de caso:** Paciente de sexo feminino, 36 anos, procedente de Feira de Santana-BA, encaminhada do Hospital Geral Cleriston Andrade (HGCA) em 12 de agosto de 2015, relatando cefaleia, cansaço, dores em membros e história de múltiplos hematomas, há um mês, com posterior admissão em pronto-socorro apresentando queixa de sangramento vaginal (++/+4) e descorada. Ao exame físico: apresentava-se hipocorada, com hematomas difusos em membros inferiores. O hemograma de admissão demonstrava: hemoglobina de 4 g/dL, contagem de leucócitos de 24.900/mm³ com 35% de blastos, plaquetas de 13.000/mm³. Realizados mielograma, cujo resultado evidenciou 18% de blastos, e imunofenotipagem, que apresentou resultado compatível com LMA bifenotípica. Realizou cariótipo de medula óssea, que apontou: 46, xx, add(7) (q32), t(8,21) (q22;q22) [19]/46, xx[1]. A paciente iniciou o tratamento com um ciclo de esquema 3+7 (Ara C 100 mg/m² + Daunorrubicina 60 mg/m²) e apresentou falha de indução. Foi submetida a terapia de reindução com o mesmo esquema terapêutico, evoluindo com remissão morfológica. O tratamento foi continuado com a realização de três ciclos de consolidação com Ara C em altas doses (1,5 g/m² 12/12h, por 3 dias). Foi coletado HLA das irmãs, que apresentou HLA compatível, sendo então encaminhada para o transplante alogênico de medula óssea no Hospital São Rafael, em Salvador. Evoluiu com perda de enxertia após seis meses e foi submetida a novo condicionamento, sendo realizado um segundo transplante alogênico aparentado com a segunda irmã compatível. Hoje segue estável, após um ano e meio do segundo transplante. **Discussão:** A leucemia aguda bifenotípica ocorre quando os ambos tipos de antígeno são expressos de forma semelhante em uma única população de blastos. AO caso acima apresentou a translocação (8, 21) (q22;q22). Esta alteração geralmente é encontrada em pacientes com leucemia mieloide aguda e sua frequência em brasileiros com leucemias agudas é de cerca de 6,8%. As leucemias de fenótipo misto são um grupo heterogêneo e as razões de resistência à terapia estão relacionadas à grande quantidade de anormalidades citogenéticas. Entre elas, a leucemia bifenotípica é a mais comum e está associada a um prognóstico pobre. **Conclusão:** O diagnóstico e a classificação corretos e precisos dessa patologia rara são fundamentais para escolha do esquema terapêutico adequado. A análise do caso, portanto, permite relatar a raridade deste tipo de leucemia e o desafio que temos para estabelecer um diagnóstico correto e uma abordagem terapêutica adequada.

360 A RAPID METHOD FOR DETECTION OF BTG1 DELETIONS IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Machado AAL[a], Barbosa TC[a], Thuler LCS[b], Oliveira MSP[c], Lope BA[a], Emerenciano M[a]

[a] *Divisão de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[b] *Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Hospital de Câncer II, Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[c] *Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrico (PHOP), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

Aim: In the genetic context, BCP-ALL is caused by initiating lesions (e.g. translocations and aneuploidy) followed by secondary events. Clinical studies have shown that concomitant BTG1 and IKZF1 deletions are associated with worse prognosis as well as reduced glucocorticoid therapy response in patients with BCP-ALL. Due to the fact that identification of BTG1 deletions may have great value for the refinement of therapeutic risk stratification in patients with BCP-ALL, the present study aimed to develop a multiplex PCR protocol (M-PCR) to identify the different types of recurrent BTG1 deletions. Also, we correlated this genetic alteration with demographic and laboratory characteristics of patients with BCP-ALL. **Methods and Materials:** We included 110 patients diagnosed with BCP-ALL between 2014–2018. The design of our multiplex PCR was based on BTG1 deletion breakpoints that were previously reported. Types of deletion were confirmed by Sanger sequencing. M-PCR sensitivity was evaluated by using a DNA dilution curve of REH cell line, which is known to have BTG1 type III deletion. Copy number alterations (CNAs) of genes frequently deleted in ALL were identified by multiplex ligation-dependent probe amplification (SALSA MLPA P335 and P202) as well as M-PCR (for confirmation of IKZF1 deletions). Patient characteristics and CNA data were compared according to BTG1 status using the chi-squared statistical test and the SPSS Statistics 20.0. P-values < 0.05 were interpreted as statistically significant. The kappa coefficient (κ) was used to test interrater reliability between MLPA and M-PCR methodologies. **Results:** First, we performed a serial dilution of DNA from REH cell line. We observed that BTG1 deletions were detected even in a low-blast count scenario (1.25% of REH). BTG1 deletions were found in 10.9% (12/110) of patients included in this study. M-PCR was able to identify 3 of the 8 different known BTG1 deletions, including the most common: type III deletion (66.6%), as well as types IV (16.7%) and V (16.7%). No difference was observed in clinical and laboratory characteristics according to BTG1 status. On the other hand, BTG1 deletions were associated with additional genetic lesions in BCP-ALL, including deletions within the pseudoautosomal region 1 (PAR1: represented by CRLF2, IL3RA, CSF2RA, SHOX genes) and ETV6 ($p < 0.05$). The comparison between MLPA and M-PCR revealed a moderate agreement between both techniques ($\kappa = 0.59$). **Discussion:** Our M-PCR showed high sensitivity and allowed the identification of different types of BTG1 deletions that were validated by Sanger sequencing. **Conclusion:** We suggest that both MLPA and our newly developed M-PCR should be combined for the evaluation of BTG1 deletions. Although there was no association with the clinical-laboratory characteristics evaluated, a survival analysis is worthy to understand the prognostic impact of BTG1 deletions on outcome.

361 INDIRECT TREATMENT COMPARISON OF BLINATUMOMAB VS INOTUZUMAB OZOGAMICIN FOR TREATING ADULT PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA RECEIVING ZERO OR ONE PRIOR SALVAGE THERAPY

Song J[a], Ma Q[b], Gao W[a], Cong Z[b], Xie J[a], Zimmerman Z[b], Belton L[c], Franklin J[b], Palmer S[d]

[a] *Analysis Group, Inc., Boston, USA*
[b] *Amgen Inc., Thousand Oaks, USA*
[c] *LB Biostatistics, London, United Kingdom*
[d] *University of York, York, United Kingdom*

Background: Blinatumomab (BLIN) and inotuzumab ozogamicin (INO) have demonstrated improved outcomes against standard of care (SOC) among adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL) in phase-3 clinical trials. In the absence of head-to-head studies, indirect comparisons provide valuable information to guide the appropriate use of alternative therapies. **Methods:** Matching-adjusted indirect comparisons were conducted using patient-level data from the BLIN trial (TOWER) and published aggregated data from the INO trial (INO-VATE). Patients with 2+ prior salvage therapies from TOWER were excluded since these patients were not included in INO-VATE. To ensure balance in the remaining patients, TOWER population was reweighted to match the average baseline characteristics in INO-VATE, including sex, age, race, performance status, bone marrow blast, previous salvage therapy, previous allogeneic transplantation, complete remission with complete hematologic recovery (CR) to most recent induction therapy, and duration of first remission. The endpoints were overall survival (OS) and CR. Relative restricted mean survival time (RMST) at 12 months was also estimated. **Results:** After excluding patients with 2+ prior salvage therapies, 310 patients in TOWER were included (BLIN: 203; SOC: 107). After reweighting, all baseline characteristics listed above were balanced between the two trials. The median OS was 9.3 months for BLIN and 7.7 months for INO (weighted log-rank test p = Not Significant [NS]). The RMST at 12 months was 1.6 months longer for BLIN than for INO (95% CI = [0.1, 3.2], p = 0.042). The CR rates were similar ([BLIN-SOC in TOWER]-[INO-SOC in INO-VATE] = -2.8%, 95% CI = [-17.5%, 11.9%], p = NS). **Conclusions:** After adjusting for heterogeneities in patient characteristics, BLIN demonstrated a potential survival benefit versus INO among adult patients with R/R ALL receiving zero or one prior salvage therapy. Our findings indicate potentially important differences in efficacy which help to inform treatment choices. Additional head-to-head studies would help to confirm our findings.

362 ALLOHSCT IN ADULTS WITH RELAPSED/REFRACTORY ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA TREATED WITH BLINATUMOMAB VS STANDARD-OF-CARE CHEMOTHERAPY FROM A RANDOMIZED PHASE-3 STUDY

Jabbour E[a], Goekbuget N[b], Thomas X[c], Larson RA[d], Yoon S[e], Ghobadi A[f], Tuglus CA[g], Zimmerman ZF[g], Forman S[h]

[a] *The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Department of Leukemia, Division of Cancer Medicine, Houston, USA*
[b] *University Hospital Frankfurt, Department for Internal Medicine II, Hematology/Oncology, Frankfurt, Germany*
[c] *Lyon-Sud Hospital, Department of Hematology, Pierre Bénite, France*
[d] *University of Chicago, Section of Hematology/Oncology, Chicago, USA*
[e] *Seoul National University, College of Medicine, Seoul, South Korea*
[f] *Washington University School of Medicine, Division of Hematology & Oncology, St Louis, USA*
[g] *Amgen Inc., Thousand Oaks, USA*
[h] *City of Hope Hospital, Department of Cancer Immunotherapeutics & Tumor Immunology, Duarte, USA*

Introduction: Blinatumomab demonstrated a significantly longer overall survival (OS) vs standard of care chemotherapy (SOC) in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (R/R ALL), although the incidence of subsequent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) was the same at 24% in both arms (N Engl J Med 2017;376:836-847). Here we report OS by alloHSCT status from the TOWER study. **Methods:** Adults with R/R ALL were randomized 2:1 to receive blinatumomab or SOC. Study treatment consisted of 2 cycles of induction with blinatumomab (4 weeks on/2 weeks off) or SOC followed by consolidation of up to 3 additional cycles. Up to 4 additional maintenance cycles with blinatumomab (4 weeks on/8 weeks off) were allowed for up to 12 months. At any time after the first cycle, patients eligible for alloHSCT (investigator's discretion) could proceed to alloHSCT. Remission was defined as complete remission with full, partial, or incomplete hematologic recovery (CR/CRh/CRi) within 12 weeks of treatment initiation. OS from treatment initiation was estimated using Simon-Makuch and Cox regression methods. The study was not designed to measure the impact of alloHSCT on OS. **Results:** Of the 97 patients who received on-study alloHSCT, baseline characteristics were generally comparable between treatment groups. Of these patients, 81% (50/65) treated with blinatumomab and 56% (18/32) treated with SOC had a response prior to transplant (Table 1); 56% (28/50) and 61% (11/18), respectively, were MRD negative. MRD relapse prior to transplant occurred in 14% (7/50) of patients treated with blinatumomab and 6% (1/18) treated with SOC. More patients receiving SOC had matched sibling or unmatched donors (100% [18/18]) than did those receiving blinatumomab (86% [43/50]); more patients treated with blinatumomab had haploidentical (10% [5/50]) or cord blood transplants (4% [2/50]) than did those receiving SOC (0% [0/18]). Based on Simon-Makuch estimates, patients had higher survival rates following blinatumomab + alloHSCT than SOC + alloHSCT (last follow-up survival probability 50.9% vs 31.6%). Using time-dependent Cox regression adjusting for response status, alloHSCT vs no alloHSCT after blinatumomab was associated with a 55% reduction in the risk of death (hazard ratio 0.45 [95% CI 0.24, 0.84]; p = 0.012). **Conclusions:** AlloHSCT following blinatumomab appears to benefit OS.

Table 1. Patients receiving alloHSCT by response status

Randomized N = 405		
	Blinatumomab n = 271 SOC	
(primary analysis 04 Jan 2016)	Chemotherapy n = 134	
Received treatment	n = 267	n = 109
CR/CRh/CRi n (%)	n = 119 (45%)	n = 33 (30%)
AlloHSCT	n = 50 (42%)[a]	n = 18 (55%)[b]
Censored	n = 69 (58%)[c]	n = 15 (45%)[b]
No CR/CRh/CRi n (%)	n = 148 (55%)	n = 76 (70%)
AlloHSCT	n = 15 (10%)	n = 14 (18%)
Censored	n = 133 (90%)	n = 62 (82%)

[a] In the final analysis (14 March 2017), n = 52; [b]in the final analysis, no change; [c]in the final analysis, n = 67.

363 SCREENING OF TP53 MUTATIONS IN BRAZILIAN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A SINGLE REFERENCE CENTER STUDY

Pacheco MF[a], Lima AS[a], Bezerra MF[a], Franca-Neto PL[a], Coelho-Silva JL[b], Santos BL[a], Silva JB[a], Bezerra MA[a], Lucena-Araujo A[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[b] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

Although rarely altered in hematological malignancies, genetic abnormalities (deletions, mutations or both) involving the tumor suppressor gene TP53 are currently used to stratify patients with acute myeloid leukemia (AML) according to risk, following 2017 ELN (European LeukemiaNet)' recommendations. Because of the lack of comprehensive studies about the TP53 status and multicenter efforts, patients from low- and middle-income countries (LMIC), in particular Brazil, do not benefit from this current knowledge. Here, we set out to assess the frequency of TP53 mutations and to predict the possible molecular consequences of the variants in a cohort of newly diagnosed patients with AML from a single reference center in northeast Brazil. Screening of TP53 abnormalities was performed by Sanger sequencing using six pairs of overlapping primers to fully cover the entire extension of the gene. Sixty-one patients with AML were included, of which four regions related to two sets of primers (relative to exons 2/3 and 4/5) were fully sequenced. To date, no mutation in the TP53 gene was found. In contrast, several single nucleotide polymorphisms (previously described or not in AML) were found: the TP53 rs2909430 (intron 4, 90% of cases), TP53 rs1642785 (intron 2, 87% of cases), TP53 rs1042522 (exon 4, 79% of cases), and TP53 rs17878362 (intron 3, 28% of cases). According to molecular prediction software (PolyPhen-2 and Mutation Taster software), these variants do not represent a molecular risk to damage the encoded protein. Of importance, the frequencies of genetic variants in the TP53 gene in our population do not corroborate previous studies, which may reflect the Brazilian genetic background, composed by a well-known mixed population. With the conclusion of this study, it will be possible to offer to the medical team in northeast Brazil a full range of molecular markers (including TP53 abnormalities) currently used to stratify patients according to risk, guaranteeing an appropriate clinical management.

364 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SECUNDÁRIA AO TRATAMENTO (T-AML) APÓS LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA-T) TRATADA COM HYPER-CVAD

Valviesse VRGA, Ribeiro SDM, Dalfeor R, Goveia LMC, Mesquita C, Guimarães LA, Machado F, Fernandes B, Batista RLR, Portugal RD

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

Objetivo: Relatar um evento considerado raro de leucemia mieloide aguda (LMA) secundária ao tratamento de outra leucemia aguda, linfoblástica, após o protocolo Hyper-CVAD. **Material e métodos:** Utilizou-se revisão de prontuário e revisão da literatura. **Resultados:** RFS, paciente masculino, 32 anos, com história inicial em outubro de 2015 com astenia, sudorese noturna, calafrios, tosse e linfadenomegalias cervicais e axilares à direita. Realizou TC de tórax, que mostrou volumosa massa mediastinal, que a biópsia revelou como sendo linfoma linfoblástico. Aspirado de medula óssea e imunofenotipagem confirmaram diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda T (LLA-T), com 93% de infiltração. O tratamento consistiu em protocolo de 8 ciclos de Hyper-CVAD, alternando com MTX/Ara-C e quimioterapia intratecal. Em junho de 2016, avaliação da medula óssea mostrou medula óssea com < 5% de blastos (RC), sendo encaminhado para tratamento de manutenção com protocolo POMP. Cerca de um ano e três meses após o término da indução, evoluiu com trombocitopenia de 30.000/m^3. Foi realizado aspirado de medula óssea com imunofenotipagem que revelou infiltração de 69% por células blásticas com fenótipo mieloide (CD 13, CD33, CD7, CD38, CD56, CD117, CD34, HLADR, CD123 e MPO positiva) e cariótipo anormal em 27% das metáfases analisadas (t(7;8)(p14;q22) e t(14;21)(q23;q22)), além de biologia molecular com FLT3-IDT mutado e NPM1 não mutado. Concluiu-se tratar de leucemia mie-

loide aguda secundária ao tratamento quimioterápico (t-AML) prévio. Foi iniciado protocolo FLAG (fludarabina, citarabina, granulokine) com daunorrubicina como indução, sem resposta. Feita nova indução com protocolo ADE (citarabina, daunorrubicina e etoposídeo), no entanto, no décimo quarto dia após o início deste protocolo, paciente evoluiu com acidente vascular encefálico isquêmico com transformação hemorrágica, seguido de óbito. **Discussão:** A LMA secundária ao tratamento quimioterápico (t-AML) é uma doença de prognóstico desfavorável, sendo indicação de transplante de células tronco hematopoiéticas como tratamento de consolidação. Esta entidade é reconhecida na classificação das neoplasias mieloides e leucemia aguda da Organização Mundial de Saúde (revisão de 2016). Entretanto, há poucos relatos desta doença sendo secundária ao tratamento de outra leucemia aguda, como no caso aqui relatado. Na série original do Hyper-CVAD do MD Anderson Cancer Center (n = 288), foi observado apenas um caso com esta condição. As decisões terapêuticas ainda não estão completamente definidas, mas com o surgimento de novos medicamentos para tratamento da LMA novas abordagens serão possíveis nestes casos. **Conclusão:** Na presença de uma leucemia aguda ativa após o tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA), o diagnóstico diferencial de LMA secundária ao tratamento deve ser considerado. Um abordagem específica para LMA poderá trazer resultados mais favoráveis.

365 A MUTAÇÃO FLT3-ITD ESTÁ ASSOCIADA A FATORES DE PIOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES ADULTOS COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Conceicão BLGA[a], Azevedo IF[b], Vasconcelos AP[a], Silva MJL[b], Neves WB[c], Melo FCBC[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: O prognóstico da Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), com os atuais tratamentos-alvodirigidos, é considerado bom. No entanto, existem alguns fatores que podem influenciar negativamente este prognóstico, como é o caso das mutações do gene FLT3. Destas mutações, o tipo mais comum é a duplicação interna in tandem (ITD). **Objetivo:** Pesquisar a mutação ITD do gene FLT3 em pacientes adultos com LPA, de modo a determinar sua frequência e possíveis associações com variáveis prognósticas. **Material e métodos:** Na pesquisa foi estudada uma coorte de 99 pacientes com diagnóstico de LPA tratados pelo protocolo do Consórcio Internacional sobre Leucemia Promielocítica Aguda (IC-APL). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição Hemope, e todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para a coleta de amostras e de dados clínico-laboratoriais dos prontuários. O DNA foi extraído com a utilização de kits comerciais, a partir de amostras de sangue periférico ou medula óssea, no momento do diagnóstico. Para a pesquisa da duplicação in tandem , a amplificação do DNA foi realizada pelo método molecular da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). A análise estatística foi realizada com auxílio do software Bioestat 5.3. Valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significantes. **Resultados:** A técnica da PCR convencional foi padronizada e a mutação FLT3-ITD pesquisada em 78 pacientes. Destes, 21,8% apresentaram positividade para esta mutação, que esteve associada aos seguintes fatores prognósticos: alta contagem de leucócitos ($p = 0,0007$), morfologia M3 variante ($p = 0,0025$), alto risco para recaída ($p = 0,0465$), transcrito bcr3 do PML-RAR ($p = 0,0084$), maior índice de morte precoce ($p = 0,0030$), menor índice de remissão completa ($p = 0,0320$) e maior taxa de mortalidade ($p = 0,0115$). **Discussão:** Na literatura científica, a frequência da mutação ITD do gene FLT3 varia de 12 a 38% em pacientes com LPA, e o presente trabalho mostrou resultado compatível. Apesar de ainda controversa, em geral, a alteração FLT3-ITD em pacientes com LPA ao diagnóstico está associada a fatores que conferem prognóstico desfavorável, como foi o caso nesta pesquisa. Assim, pacientes com LPA e a mutação FLT3-ITD formam um subgrupo passível de maior cuidado clínico. **Conclusão:** A identificação da mutação FLT3-ITD na LPA é mais um parâmetro de avaliação prognóstica que visa refinar as estratégias terapêuticas com o intuito de melhorar a sobrevida desses pacientes.

366 A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE "RISCO FAVORÁVEL PELA CLASSIFICAÇÃO ELNET" NÃO SE TRADUZ EM BOM PROGNÓSTICO EM ANÁLISE RETROSPECTIVA UNICÊNTRICA

Fonseca GSVC[a,b], Junior WFS[a,b], Rosa LI[a,b], Buccheri V[a,b], Rego EM[a,b], Rocha V[a,b], Velloso EDRP[a,b]

[a] *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivos: Análise epidemiológica do perfil dos pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de risco favorável em um centro hospitalar universitário, visando compreender a realidade brasileira e comparar resultados com os dados da literatura internacional. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, unicêntrico e observacional de pacientes com LMA de risco favorável de acordo com classificação do European Leukemia Net 2009 (ELNeT), acompanhados no período de janeiro/2007 a dezembro/2016. Realizada análise de variáveis clínicas relacionadas ao paciente (idade, comorbidades e função cardíaca), à doença (porcentagem de blastos, imunofenotipagem, alterações moleculares, infiltração extramedular) e ao tratamento (esquemas quimioterápicos preferenciais, taxas de resposta, taxas de recaída), assim como análise das causas de óbito. Avaliamos ainda a taxa de colonização no primeiro mês (definida como a positivação de qualquer cultura realizada no período de 30 dias desde a admissão hospitalar). Definido desfecho primário como a sobrevida global (SG: tempo desde o diagnóstico até morte por qualquer causa). As comparações entre os grupos foram feitas com teste de Mann-Whitney para variáveis contínuas, e o qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher para dados categóricos. A SG foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. Todas as análises foram feitas usando SPSS v22.0, Chicago, IL. **Resultados:** Foram incluídos 44 pacientes com LMA de risco favorável (inv16 – N = 18; t(8;21) – N = 6; NPM1+/FLT3 negativo – N = 15 e CEBPA – N = 5), com mediana de idade de 48 (17-86) anos. Ao todo, 59% dos pacientes foram admitidos com ECOG 2, 32% com complicações graves (leucostase, coagulopatia, sangramento ou síndrome de lise tumoral), 20% com infiltração extramedular e 58% com infecção. Dos 44 pacientes, 37 (84%) foram elegíveis para tratamento quimioterápico. A SG em 5 anos foi de 36%, idade mais avançada e pior performance status se associaram significativamente a SG mais curta. Todos os casos associados com mutação do CEBPA e 50% dos casos com inv16 foram a óbito. A taxa de óbito foi de 59%, sendo a principal causa o choque séptico bacteriano (69%), principalmente durante período de consolidação (72%), que foi realizado na maioria dos casos com quimioterapia (apenas 3 pacientes foram submetidos ao transplante autólogo de medula óssea). Durante indução (primeiros 30 dias), a taxa de colonização foi de 47,7% [KPC 47,6% e VRE 47,6%]. Apesar da alta taxa de colonização, não houve correlação com aumento de mortalidade por infecção. **Discussão e conclusão:** As LMA de risco favorável correspondem a cerca de 15% das LMA e, classicamente, não são submetidas a transplante alogênico de medula óssea em primeira remissão, dado que a SG em 5 anos é estimada em 55%-65%, e risco de recaída, em torno de 30%. Apesar de não existirem estudos publicados que analisem esse subgrupo de pacientes no Brasil, nossos dados mostram SG inferior ao relatado em grandes centros em países desenvolvidos. O achado em nossos pacientes de alta taxa de mortalidade por infecção e durante a fase de consolidação nos faz considerar a realização de transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas como estratégia terapêutica de consolidação para redução da toxicidade de múltiplos ciclos quimioterápicos.

367 CLASSIFICAÇÃO OMS-2016 EM LLA POR CITOGENÉTICA, FISH E BIOLOGIA MOLECULAR – EXPERIÊNCIA DE UM LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA

Cordeiro MG, Silva-Junior WF, Bendit I, Leal AM, Ramos EA, Buccheri V, Filho VO, Rego EM, Rocha V, Velloso EDRP

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever os achados citogenéticos, moleculares e a classificação OMS-2016 de casos de LLA pré-tratamento enviados a um laboratório de referência. **Material e métodos:** No período de 01/2014 a

05/2018 foram analisados cariótipos de medula óssea (n:103) e marcadores moleculares (fusões gênicas por RT-PCR – BCR-ABL1 (n:96), E2A-PBX1 (n:77), ETV6-RUNX1 (n:83) ou KMT2A-AFF (n:74) e complementação com FISH para os rearranjos do KMT2A (n:6) ou ETV6-RUNX1 (n:1) em pacientes portadores de LLA ao diagnóstico. Foi realizada a classificação dos casos com base na OMS-2016, além de estratificação por faixas etárias. Casos com ausência de metáfases e/ou testes moleculares não conclusivos/não realizados foram considerados não classificáveis. **Resultados:** Foram analisadas amostras de 103 pacientes portadores de LLA pré-tratamento. A mediana de idade foi 10 anos (1 mês – 88 anos), sendo 2 casos (1,9%) menores de 12 meses; 66 (64,7%) de 1 a 15 anos; 15 (14,5%) entre 16 e 39 anos; 20 (19,4%) maiores de 40 anos. A maior parte dos casos era de linhagem B (91%). Ausência de metáfases ocorreu em 20 casos (19,4%). O mesmo resultou alterado em 65,1% (54/83), sendo 64,5% (49/76) nas LLA-B e 85,7% (6/7) nas LLA-T. As anormalidades genéticas mais observadas na LLA-B foram: cromossomo Ph 20,2% (n = 19/94), ETV6/RUNX1 15,9% (n = 15/94), hiperdiploidia 13,8% (n = 13/94), rearranjo KMT2A 6,3% (n = 6/94), E2A/PBX1 5,3% (n = 5/94), hipodiploidia 1,0% (n = 1/94), iamp21 1,0% (n = 1/94). Na LLA-T foram detectadas anormalidades em 6 casos com presença de rearranjo KMT2A (n:1), 9p (n:1), rearranjo 14q11 (n:1), baixa hiperdiploidia (n:1), deleção ETV6 (n:1) e t(1;11)(p36.1;p11.2) (n:1). A associação do cariótipo e testes moleculares permitiu a caracterização nos subtipos da LLA-B da OMS 2016 em 74 casos (78,7%). Na LLA-B menor de 12 meses, foi avaliável apenas 1 caso hiperdiploide 50% (1/2). Na faixa etária de 1-15 anos, 27,8% (n = 17/61) não foram classificáveis. Os subtipos encontrados foram: ETV6/RUNX1 24,5% (n = 15/61), hiperdiploide 16,4% (n = 10/61), NOS 13,1% (n = 8/61), BCR/ABL1 (6,55%) (n = 4/61), E2A/PBX1 6,55% (n = 4/61), KMT2A 4,9% (n = 3/61), hipodiploide 1,6% (n = 1/61). Na faixa etária de 16-39 anos, 18,1% (2/11) não foram classificáveis; o restante foi classificado como: NOS 27,2% (n = 3/11), BCR/ABL1 18,1% (n = 2/11), E2A/PBX1 9,0% (n = 1/11), hiperdiploide 9,0% (n = 1/11), iAMP21 9,0% (n = 1/11) e KMT2A 9,0% (n = 1/11). Na faixa etária maior de 40 anos, 5,0% (n = 1/20) dos casos não foram classificáveis; os demais foram classificados como: BCR-ABL1 65,0% (n = 13/20), NOS 15,0% (n = 3/20), KMT2A 10,0% (n = 2/20) e hiperdiploide 5,0% (n = 1/20). **Discussão e conclusão:** Nossos resultados são concordantes com a literatura, mostrando que na faixa etária 1 a 15 anos há predominância dos subtipos de bom prognóstico: hiperdiploidia e ETV6-RUNX1. Em adultos, há predominância do subtipo BCR-ABL1. LLA-B, NOS foi detectada em 19% dos casos, predominando na faixa etária de 16 a 39 anos, o que pode corresponder a casos de LLA Ph-like. Foi detectado apenas um caso de iAMP21, mostrando a necessidade do teste de FISH utilizando sonda para o gene RUNX1 nas LLA-B, a fim de se excluir confiavelmente esta alteração de prognóstico adverso.

368 PHILADELPHIA-POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA – LESSONS FROM THE LAST YEARS IN AN ACADEMIC CENTER

Silva-Junior WF[a], Rosa LI[a], Duffles GB[a], Buccheri V[a,b], Bendit I[b], Rego EM[a,b], Velloso EDRP[a,b], Rocha V[a,b]

[a] *Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil*

Objectives: Over the last decades, the incorporation of tyrosine-kinase inhibitors (TKI) into standard chemotherapy for Philadelphia-positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) has resulted in deeper responses, allowing more patients to achieve long-term remissions. In Brazil, the characteristics and outcomes of this population are unknown. Accordingly, we decided to study our Ph-positive ALL cases in the last 10 years in order to outline our clinical profile and their outcomes. **Methods:** This is a retrospective chart review assessing all patients above 15 years diagnosed with Ph-positive ALL between June 2009 and February 2018 in our center. The Research Ethics Committee approved this analysis. Major molecular response (MMR) was defined as a BCR-ABL RQ-PCR below 0.1% in bone marrow (BM). **Results:** Forty-four patients were included. Median age was 39 years (18 – 79), and a female predominance was found (57%). Overall, most cases expressed at least one myeloid marker (55%) by immunophenotyping and 43% had leukocytosis at presentation (WBC above 30,000/mm^3). Four cases of ambiguous lineage leukemia (9%) were detected. BCR-ABL was detected by RT-PCR in all cases, except one (only by conventional karyotyping). The most frequent transcript was p190 (68%). Among 32 available cases, 50% had at least one additional cytogenetic alteration. Central nervous (CNS) disease was detected in 30% of cases. Throughout the last decade, our center has modified the regimen based on periodic outcome assessments – GMALL (50%), followed by GRAAPH-05/Hyper-CVAD (39%). Four elderly patients were treated only with TKI plus corticosteroids and one patient was treated with BFM. All patients received TKI upfront, mostly imatinib (86%), with the remaining patients receiving dasatinib (14%). During the induction phase, 4 patients died from sepsis (early-mortality rate – 9%). Complete response was achieved in 86% of cases; however, only 33% of patients achieved MMR after first induction, increasing to 81% after the second cycle. In a median follow-up of 3.5 years (95% CI, 2.1 – 4.8), an OS of 29.5% (CI 95%, 18.2 – 43.2%) was found. Most deaths occurred due to sepsis (71%) and disease progression (19%), especially during the induction/consolidation phases (45%) and SCT-related (26%). Patients were in remission status during death in 64% of cases. A relapse rate of 24% was found. Among 7/9 relapsed patients available, T315I mutation was found in 2. Fourteen patients managed to undergo an allogeneic stem-cell transplantation (SCT). In univariate analyses, only MMR status after the first consolidation was significative for relapse (OR = 0.059, CI 95% 0.004 – 0.772, p = 0.031) among all factors studied. Among the 13 patients alive from this cohort, 9 did not proceed to SCT for lack of donor or unsuitability for this procedure. **Discussion:** After this analysis, we detected a poor OS (29%), mainly explained by toxicity-related deaths. BCR-ABL monitoring by RQ-PCR in BM has proved to be essential during follow-up of these patients. A gradual shift from more toxic regimens to more TKI-centered protocols probably will lower such toxicity and overcome some of these observed obstacles. **Conclusion:** Outcomes of Ph-positive ALL in developing countries are rarely reported. Strategies to decrease toxicity are essential in our country, as well as a wider availability of TKIs, better supportive care and earlier detection and monitoring of BCR-ABL.

369 REAL-LIFE OUTCOMES ON ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA IN AN ACADEMIC CENTER IN BRAZIL – A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Silva-Junior WF[a], Rosa LI[a], Marquez GL[b], Silveira DRA[b], Buccheri V[a,b], Bendit I[b], Rego EM[a,b], Rocha V[a,b], Velloso EDRP[a,b]

[a] *Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil*

Objectives: Although a considerable improvement in the survival of patients with Acute Promyelocytic Leukemia (APL) has been seen over the last decades, real-life outcomes seem to be worse than those reported in the context of clinical trials. Here we report a retrospective analysis of treatment outcomes of 61 adult APL patients treated in a single center, according to the physician assistant discretion, and describe risk factors related to early-death in this population. **Methods:** We retrospectively reviewed the medical charts of 61 patients above 16 years with APL diagnosed between January 2007 and May 2017 in the academic hospital of University of São Paulo. The Research Ethics Committee approved this analysis. Baseline clinical features and follow-up data were collected, focusing on early-toxicity variables, such as infection, bleeding and thrombosis in the first 30 days from diagnosis. **Results:** A total of 61 patients were included in this analysis. Median age was 36 years (range, 16 – 78), with a female predominance (1.9:1). Six cases (9.8%) consisted of therapy-related APL. They were mostly related to breast cancer and had a higher positivity for FLT3 mutation (3/6 cases). Most patients belonged to the intermediate (26/61, 43%) and high-risk groups (25/61, 41%), according to Sanz score. All patients were admitted to the emergency room in the face of clinical suspicion of APL. All patients with suspected APL received oral ATRA at the standard dose (45 mg/m^2 per day) in addition to supportive care. Our locally recommended protocol is the conventional "7+3" chemotherapy (daunorubicin and cytarabine) plus ATRA, as published by Fenaux at al, even though some patients were managed with an alternative protocol (ATRA plus idarubicin or ATRA monotherapy) at the discretion of the physician. Among these 61 patients, 7 (11%) died before receiving any chemotherapy, even though they had been given

ATRA soon after clinical suspicion. Bleeding was the main cause of death at this moment – intracranial (5/7) and pulmonary hemorrhages (1/7). Those patients were predominantly female (6/7) and had a high-risk relapse score (5/7). The "7+3+ATRA" regimen was the most used regimen. Eleven patients died in the remission induction phase (11/54, 20%), being sepsis the leading cause of death at this moment (9/11). Other two patients (2/11) died from DS. Bacterial colonization during induction phase was detected in 20/54 subjects (37%), being the majority by vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) (23%). An early-death rate of 20% was found, predominantly due to sepsis. After a median follow-up of 5 years, only one relapse was diagnosed. The overall survival (OS) at 5 years was 59.2%. Age, bacterial colonization, risk score, time of onset of symptoms or given regimen did not result to be statistically significant for OS in the univariate analysis. **Discussion:** In comparison with prospective trials with ATRA-based regimens, we found an inferior OS, mostly on account of a high early-death rate. Our results are in line with other real-life retrospective reports published in the last decades. **Conclusion:** Results of real-life studies differ from those found by prospective trials. Accordingly, early actions and supportive care are still needed, aiming to decrease toxicity, especially in developing countries.

370 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RECAÍDA ISOLADA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS (TCPH): RELATO DE CASO

Graca AP[a], Marques FM[a], Souto EX[a,b], Júnior MJFS[a], Passos RMA[a], Soares ACCV[a,b], Paul P[a,b], Perobelli LLM[a]

[a] *Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Laboratório Diagnósticos da América – DASA, Brasil*

Introdução: A recidiva extramedular de leucemia mieloide aguda (LMA), como o envolvimento de sistema nervoso central (SNC), é uma ocorrência rara. Fatores predisponentes incluem níveis altos de leucócitos e lactato desidrogenase, inversão do cromossomo 16 e anomalia no cromossomo 11, classificação FAB M4/M5 e menor idade. **Objetivo:** Relatar um caso de recidiva isolada em SNC em paciente portador de LMA pós-TCPH. **Paciente e métodos:** Paciente masculino, 25 anos, com histórico de gengivorragia há 2 meses, presença de hipertrofia gengival, esplenomegalia, linfonodomegalia cervical e ausência de sinais e sintomas neurológicos. Hb 5,8 g/dL; Ht 15,6%; GB 323.000/mm (85% blastos); Plaquetas 14.500/mm^3; Mielograma (04/08/2016): medula óssea (MO) hipercelular com presença de 84% de blastos, sugestivo de LMA. Imunofenotipagem: marcadores positivos: CD4, CD11b, CD13, CD14, CD33, CD34, CD36, CD64 de forte intensidade, CD117, HLA-DR, MPO de fraca intensidade, compatível com LMA com componente monocítico; Cariótipo: 46,XY,inv(16)(p13.1q22)[20]. Biologia molecular: FLT3, NPM1, AML ETO t(8;21) e MLL AF4 negativos e CBFB-MYH11 positivo. Inicialmente, foi realizada leucaférese e introduzida hidroxiureia e, posteriormente, tratamento quimioterápico com 1 ciclo de idarubicina e citarabina (3+7), 4 ciclos de consolidação com altas doses de citarabina e quimioterapia intratecal (QTit) profilática com citarabina e methotrexate previamente a cada ciclo. Último ciclo de consolidação 06/01/2017, com estudo de doença residual mínima (DRM) por biologia molecular e citometria de fluxo negativos e líquor (LCR) sem infiltração leucêmica. Em 09/07/17 apresentou recidiva medular, blastos com morfologia e imunofenótipo semelhante ao do diagnóstico, CBFB-MYH11 positivo e mutação no gene c-Kit negativa, cariótipo: 46,XY,inv(16)(p13.1q12)[14]/46,XY[6], LCR: ausência de infiltração. Foi tratado com 1 ciclo de mitoxantrone, etoposide, citarabina em altas doses (MEC), 2 ciclos de citarabina em altas doses e profilaxia de SNC com QTit previamente a cada ciclo. Apresentou remissão morfológica, imunofenotípica e molecular. Foi submetido a TCPH alogênico aparentado mieloablativo em 01/11/17, condicionamento com fludarabina e bussulfano (FluBu) e profilaxia de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) com ciclosporina e methotrexate. Apresentou DECH aguda grau I de pele e boca e reativação de citomegalovírus tratada com ganciclovir. Quimerismo do D+148 100%. No D+182 evoluiu com dor lombar de forte intensidade, parestesia, com posterior paresia de membro superior esquerdo e ptose palpebral à direita. Diagnosticada recidiva em SNC através da análise de LCR; ausência de massas em exames de imagem. Ausência de recaída em MO. Iniciou tratamento com QTit e sistêmica (citarabina em altas doses), evoluiu com negativação de células leucêmicas no LCR e melhora da sintomatologia. A terapêutica será complementada com radioterapia (RxT) de neuroeixo. **Discussão e conclusão:** A incidência de comprometimento de SNC em pacientes adultos com LMA tratados com protocolos modernos de quimioterapia, incluindo altas doses de citarabina e TCPH, é bastante baixa. O efeito graft versus leukemia (GVL) parece ter um impacto menor na recaída extramedular que na recaída na medula óssea. O uso de terapia combinada (QT sistêmica, QTit e RxT), seguida por DLI, pode possibilitar melhores resultados.

371 EGCG INDUCES APOPTOSIS AND DIFFERENTIATION OF LEUKEMIC CELLS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA MICE BY MODULATION OF BCL-2 FAMILY PROTEINS AND PIN-1

Via FID[a], Torello CO[a], Shiraishi RN[a], Roversi FM[a], Alvarez M[a], Rego EM[b], Saad STO[a]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *Departamento de Medicina Interna, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

Tea, a commonly consumed beverage derived from the dried leaves of Camellia sinensis, has been shown to inhibit tumor formation and growth in different animal models for human cancers [Nat Rev Cancer, 2009, 9(6):429]. Our previous findings showed that treatment with (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), the major polyphenol present in green tea, induces differentiation and apoptosis of leukemic cells in a model of acute promyelocytic leukemia (APL). Thus, the aim of this study was to evaluate the mechanism by which EGCG promotes these effects using PML/RAR mice as an experimental model that develops a type of acute myeloid leukemia type M3. For the leukemia model, NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J mice received 2 Gy irradiation followed by transplantation of leukemia cells obtained from hCG-PML-RAR transgenic mice using an intravenous injection in the caudal vein (Cancer Letters, 2018, 414:116). The establishment of the disease was confirmed after 12 days by leukocytosis (> 30 x 10^3/µL), anemia (< 10 g/dL), thrombocytopenia (< 500 x 10^3/µL) and the presence of 1% of blast at the peripheral blood. The mice were randomly selected to receive EGCG (25 mg/kg/day) (Cayman Chemical Co.) or vehicle (saline), intraperitoneally. The mice were then sacrificed after 5 days of treatment and peripheral blood, bone marrow and spleens were collected for flow cytometry and Western blot analyses. Experiments with animals were approved by the Ethical Committee for Animal Experimentation of the Institution (n. 3995-1). Since apoptosis was detected in the spleen cells ($p = 0.0147$; $n = 10$) using Annexin/PI, we evaluated the modulation of Bcl-2 family proteins. Treatment with EGCG decreased expression of Bcl-2, an anti-apoptotic protein, while increasing expression of Bax, a pro-apoptotic protein. Induction of apoptosis by EGCG is reported in the literature which describes the ability of EGCG to induce cell death as being mediated through the mitochondrial pathway in xenografted mice with UF-1 cells [Haematologica, 2005, 90(3):315]. Furthermore, EGCG reduced the number of leukemic CD45$^+$CD34$^+$ cells ($p = 0.0068$; $n = 10$) in the bone marrow, and the number of promyelocytic CD45$^+$CD117$^+$ cells in the bone marrow ($p = 0.0140$; $n = 10$) and blood ($p = 0.0380$; $n = 4$), while increasing mature myeloid cells (Gr-1$^+$/Mac-1$^+$) in the bone marrow ($p = 0.0058$; $n = 10$), possibly due to cellular differentiation. The increased number of neutrophils (CD45$^+$Gr-1$^+$) ($p = 0.0243$; $n = 10$) and monocytes (CD45$^+$CD11b$^+$) ($p = 0.0463$; $p = 10$) detected in peripheral blood by flow cytometry confirmed these results. EGCG might induce differentiation of myeloid leukemia cells to mature cells as reported by in vitro studies using HL60 treated by EGCG and ATRA [British Journal of Haematology, 2010, 149(1):55]. Moreover, a significant decrease of Pin-1 expression was detected in the bone marrow cells ($p = 0.0317$; $n = 4$) by Western blot. EGCG has been demonstrated to inhibit Pin-1 tumor promoter activity [Cancer Prev Res, 2011, 4(9):1366-77] and the down modulation of Pin-1 activity could be a strategy to induce differentiation in APL [Cancer Res, 2009, 69(3):1016-26]. Taken together, our results demonstrate that EGCG is effective in the treatment of acute myeloid leukemia, either by decreasing proliferation, increasing apoptosis or differentiation, suggesting that EGCG, whether in association with chemotherapeutics or not, may be an interesting strategy for the treatment of acute myeloid leukemias.

372 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA MEGACARIOBLÁSTICA COM T(1;22)(P13;Q13); RBM15-MKL1: RELATO DE 3 CASOS EM LACTENTES

Cordeiro MG, Cristofani LM, Leal AM, Pinotti PBF, Castelli JB, Piubelli MLM, Barroso R, Rocha V, Velloso EDRP

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: LMA com t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 constitui menos de 1% dos casos de LMA. Descrevemos 3 pacientes diagnosticados em 2018, ressaltando a importância do cariótipo. **Material e métodos:** Descrever aspectos clínicos, hematológicos e citogenéticos em 3 lactentes com esta entidade. **Resultados:** Caso 1. Feminino, 5 meses, procedente de Praia Grande, com distensão abdominal desde o primeiro mês de vida. Aos 2 meses, evoluiu com anemia, hepatoesplenomegalia, icterícia, infecção urinária e bicitopenia (anemia e plaquetopenia). Mielograma inaspirável. Biópsia medular com extenso infiltrado de células imaturas e fibrose grau 2. Ultrassonografia abdominal mostrou hepatopatia crônica fibrosante e esplenomegalia. Transferida para nosso serviço em 03/01/2018, com Hb 9,5 g/dL, plaquetas 20.000/mm^3, leucócitos 10.490/mm^3, com 28% de blastos (CD13+/CD33par/CD117par/CD4par/CD7+/CD36par/CD41a+/CD42b+). Aspirado medular com 17% de blastos agranulares e cariótipo com t(1;22)(p13;q13). LCR sem infiltração. Iniciou quimioterapia com DAV. Mielograma no D30 mostrou remissão morfológica. Caso 2. Masculino, 3 meses, procedente de Salvador. Há 1 mês com ganho ponderal inadequado e hepatoesplenomegalia. Hemograma revelava Hb 5,4 g/dL, plaquetas 84.000/mm^3, leucócitos 23.480/mm^3; 41% de blastos com fenótipo de células mieloides precursoras. Transferido para nosso serviço em 06/02/2018, realizou aspirado medular com 20% de blastos agranulares com projeções citoplasmáticas (CD4+/CD13+/CD33+/CD117par/cyCD41a+/cyCD42b+/cyCD61+/CD34par). Cariótipo de SP com 46,XY, t(1;22)(p13;q13) e LCR sem infiltração. Fez quimioterapia com protocolo LMA-IO97 atingindo remissão morfológica e imunofenotípica no D30. Caso 3. Masculino, 11 meses, transferido do Hospital Leforte, onde investigava massa abdominal com diagnóstico de provável hepatoblastoma de alto risco (Bx de fígado sugestiva, estudo imuno-histoquímico duvidoso). Em 16/4/18 iniciou QT (protocolo SIOPEL), evoluindo com colestase importante e aumento das enzimas hepáticas. Encaminhado ao nosso serviço para desobstrução de vias biliares para progredir com quimioterapia. Hb 9,4 g/dL, Leucócitos 7.020/mm^3, sem blastos, plaquetas 284.000/mm^3. Em 9/5/18, foi realizada desobstrução de vias biliares por drenagem transparieto-hepática. No dia seguinte, fez nova biópsia hepática aberta (compatível com hepatoblastoma) e aspirado e biópsia de MO. Aspirado da MO mostrou-se hipercelular à custa de células mononucleares com degeneração e difícil caracterização; imunofenotipagem com 3,8% de células CD34-/CD45+/HLA-DR-/CD117+/CD33-/CD41a+/CD42b+ e biópsia de MO com infiltração maciça por células neoplásicas indiferenciadas e fibrose 3. Cariótipo da MO: 45,XY, t(1;22)(p13;q13),dic(5;20)(p15;p13)[13]. Prosseguiu com QT (dia 19/05) com topotecano e ciclofosfamida. Evoluiu com insuficiência renal, respiratória e óbito em poucas horas. Estudo imuno-histoquímico com fator VIII realizado a posteriori na biópsia hepática confirmou a infiltração por leucemia megacarioblástica. **Conclusão e discussão:** Os casos relatados mostram aspectos clássicos da LMA megacarioblástica com t(1;22)(p13;q13): acomete lactentes sem síndrome de Down, cursa com hepatoesplenomegalia, medula óssea de difícil aspiração devido a fibrose e blastos expressando marcadores de linhagem megacariocítica. Ressalta-se a importância da citogenética, que em um dos casos permitiu o diagnóstico de certeza desta entidade e seu diagnóstico diferencial com neoplasia primária de fígado.

373 NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS: RELATO DE CASO

Bastos PCI, Maciel YECD, Batalha AKCD

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

A neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blástica é um tumor hematodérmico raro, de comportamento agressivo com derivação de células dendríticas plasmocitoides e acometimento predominante cutâneo, com possibilidade de disseminação leucêmica. Relatamos o caso de uma paciente de 56 anos diagnosticada em 2016 e com perda de acompanhamento por motivos sociais por dois anos, com progressão local da doença constatada após retorno ao serviço e sem infiltração de MO evidenciado por mielograma, imunofenotipagem de MO e biópsia de MO. Biópsia da lesão à época do diagnóstico com positividade para CD4, CD56 e CD 68 (padrão DOT), CD123 não testado na época. Nova biópsia do local após retorno à instituição em curso. Objetivamos a discussão da doença em si e seu tratamento, visando se tratar de uma doença potencialmente agressiva, porém com comportamento menos agressivo no caso, e a importância do mesmo, apesar de comportamento mais brando.

374 SÍNDROME DE SWEET EM PACIENTE COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA DURANTE INDUÇÃO DE REMISSÃO COM ÁCIDO ALL-TRANS-RETINOICO (ATRA)

Santos ADS[a], Pacífico JPM[b], Hunziker MF[c], Rassi AB[c], Vilela VAL[c], Arruda MM[a,b,c]

[a] *Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Hospital Regional do Gama da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (HRG/SES-DF), Brasília, DF, Brasil*
[c] *Hospital Sírio-Libanês - Centro de Oncologia, Unidade Brasília, Brasília, DF, Brasil*

Objetivo: Relatar caso de desenvolvimento de Síndrome Sweet antes da recuperação pós-indução de remissão de leucemia promielocítica aguda (LPA) com ATRA, apresentando breve revisão literária. **Material e métodos:** Revisão de prontuário e revisão de literatura na plataforma PubMed. **Relato de caso/Resultados:** Mulher, 31 anos, avaliada por equimoses e aumento do fluxo menstrual havia 7 dias, hemograma com pancitopenia, leucócitos (GB) 2.800 sendo 34% blastos, plaquetas 23.000/mm^3, coagulograma normal. Diagnóstico de LPA risco intermediário, cariótipo 46,XX,t(15;17) transcrito PML-RAR positivo, submetida ao protocolo PETHEMA 2005. Apresentou mucosite grau III, herpes em mucosa jugal e conjuntivite herpética, tratada com Aciclovir. No 18º dia de indução houve ressurgimento de febre e aparecimento de lesões nodulares dolorosas, confluentes, eritemato-violáceas, de tamanhos variados em colo, dorso, MMII, MMSS, pioradas consideravelmente no 20º dia. Hemograma ainda aplasiado com GB 100/mm^3. Pelo aspecto clínico, aventada hipótese de Síndrome de Sweet, confirmada por biópsia de pele: dermatite intersticial, perivascular e perianexial do tipo misto, rica em numerosas células granulocíticas maduras (mieloperoxidade positivas, CD34 e CD117 negativas), sem evidência de infiltração por células blásticas, sem atividade inflamatória, sem sinais de vasculite ou alterações citopáticas virais, compatível com a hipótese clínica. Iniciada Prednisona 1 mg/kg/d e o tratamento com ATRA foi mantido. No 21º dia houve recuperação neutrofílica (> 1.700/mm^3) com melhora considerável das lesões, que desapareceram por completo ao longo da próxima semana, assim como a febre. Após recuperação, mielograma com 2% de blastos e imunofenotipagem (IFT) com 0,02% de doença residual mínima (DRM). Após 3ª consolidação mielograma com 1% de blastos e IFT sem DRM mensurável e PML-RARa indetectável. **Discussão:** Paniculite neutrofílica é usualmente idiopática, mas frequentemente se associa a doenças inflamatórias, hematológicas e imunológicas, sendo poucos os casos relacionados a drogas; até o momento, ATRA foi implicado em apenas 15 casos descritos em periódicos indexados ao Pubmed. Pela história natural, manifestação orgânica sistêmica e dramática resposta clínica a corticoesteroides, infere-se mecanismo imunológico, aventando-se papel para interleucina 1 e G-CSF em particular, considerando-se a diferenciação neutrofílica induzida no promielócitos gerada pelo ATRA. O grande desafio para o clínico assistente diante de um caso assim é a possibilidade de que as lesões de pele e a febre, que se desenvolveram num estado neutropênico induzido por quimioterapia de indução de remissão, sejam secundárias à infecção, especialmente por *Clostridium* spp., *Candida* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*, germes que colocam o paciente em risco de evolução rápida para sepse e óbito. Foi feita cobertura ampla para estes patógenos e reitera-se que biópsia imediata de pele é fundamental para o diagnóstico diferencial. **Conclusão:** Febre inexplicada e lesões cutâneas em pacientes neutropênicos durante a administração de ATRA exigem atenção à possibilidade de infecção sistêmica, mas deve-se acrescer ao diagnóstico diferencial os efeitos colaterais induzidos pelo ATRA, incluindo a rara possibilidade (neste contexto) de Síndrome de Sweet.

375 DESFECHO CLÍNICO FAVORÁVEL EM PACIENTE COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA E MORFOLOGIA VARIANTE: RELATO DE CASO

Silva MJLE[a], Azevedo IF[a], Vasconcelos AP[b], Conceião BLGA[b], Neves WBD[c], Melo FCBC[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 promielocítica aguda (LPA) é classificada do ponto de vista citomorfológico nos subtipos clássico (M3) e variante (M3v). Ao diagnóstico, pacientes com a forma M3v costumam apresentar hiperleucocitose; positividade para os marcadores imunofenotípicos CD2, CD34 ou ambos; presença do bcr3 como transcrito do gene PML-RARa e alta frequência da mutação FLT3-ITD. Esses fatores têm sido implicados em desfecho clínico reservado com maior ocorrência de morte precoce e menor sobrevida global. **Objetivo:** Descrever um caso atípico de paciente com LPA-M3v sem leucocitose ou outros marcadores de mau prognóstico e que alcançou remissão completa e sobrevida longa após tratamento padrão. **Relato de caso:** Paciente masculino, 61 anos, cor parda, previamente hígido, foi encaminhado à Fundação Hemope no Recife, Brasil, para esclarecimento de pancitopenia com hemoglobina de 8,6 g/dL; 2.710 leucócitos/mm³ com linfócitos atípicos e 14.000 plaquetas/mm³. As hipóteses diagnósticas eram dengue hemorrágica ou leucemia. No serviço foram constatadas equimoses pelo corpo, discreta esplenomegalia e derrame pleural. Os exames laboratoriais mostraram 66% de promielócitos no sangue periférico e 89% na medula óssea, com características citomorfológicas de M3v. O exame de imunofenotipagem foi positivo para os marcadores CD45 (97%), CD13 (97%), CD33 (98%), CD117 (80%) e negativo para CD2, CD34 e CD56. A análise citogenética de 27 células da medula óssea em metáfase mostrou um cariótipo compatível com 3 clones celulares, sendo 2 prováveis isocromossomos 17q e o terceiro normal {46, XY,?i(17)(q10)[03]47, idem +?i(17)(q10)[02]46, XY[22]}. O estudo molecular detectou o rearranjo PML-RARa e o transcrito do subtipo bcr1. A mutação do gene FLT3-ITD teve resultado negativo. O paciente foi classificado como de risco intermediário para recaída e o tratamento foi seguido conforme o protocolo do Consórcio Internacional de Leucemia Promielocítica Aguda (IC-APL 2006), alcançando remissão molecular com 39 dias. No momento, o paciente encontra-se fora de terapia e livre de doença com 5 anos de seguimento. **Discussão:** No presente relato, apesar da ocorrência da morfologia variante, não havia outros fatores que contribuíssem para pior desfecho clínico. Após revisão bibliográfica, apenas uma publicação foi encontrada relatando o caso de paciente com LAP-M3v e leucometria < 4.000 mm³ com desfecho também favorável. Trabalhos publicados sugerem que outros marcadores, sobretudo a hiperleucocitose, têm maior influência prognóstica que a citomorfologia. O motivo pelo qual esse grupo de pacientes com LAP-M3v tem menor sobrevida global e maior ocorrência de morte precoce ainda permanece incerto. Quanto ao cariótipo, alterações cromossômicas adicionais podem ocorrer em 30%-40% dos casos de LAP, o que inclui o isocromossomo de 17q, porém sem causar impacto negativo no prognóstico. **Conclusão:** A presença isolada da M3v não confere, necessariamente, pior prognóstico a pacientes com LPA. Assim, a idade, a leucometria, o imunofenótipo, a presença de mutações do gene FLT3 e o tipo de transcrito do gene PML-RARa devem ser considerados na avaliação prognóstica desses pacientes.

376 HIPOFOSFATEMIA GRAVE EM PACIENTE COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: RELATO DE CASO

Ramos IG[a], Soares TS[a], Duarte FOC[a], Soares JSS[b], Costa JEML[a], Goncalves MLP[a]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), São João del-Rei, MG, Brasil*

Objetivos: Relatar um caso de hipofosfatemia grave em paciente com leucemia linfoblástica aguda e apontar as causas de pseudo-hipofosfatemia relacionadas ao método analítico laboratorial. **Metodologia:** Relato de caso de um paciente com leucemia linfoblástica aguda recidiva precoce com hipofosfatemia grave. **Resultados:** Paciente LCR, 19 anos, tabagista, usuário de drogas ilícitas, portador de LLA-T madura diagnosticado em maio de 2018, quando apresentava leucocitose de 170 x 10³/L com 73% blastos e provável infiltração de sistema nervoso central. Iniciou tratamento para indução da remissão de acordo com protocolo GBTLI 2009, apresentando remissão hematológica e, após término desta fase, retorna com paralisia facial contralateral à lesão prévia e leucocitose com desvio à esquerda. Submetido a mielograma, que demonstrava 67% linfoblastos. A dosagem inicial de fósforo foi de 2 mg/dL (VR 2,7 a 4,7 mg/dL), com queda progressiva até níveis de < 0,5 mg/dL e leucocitose em ascensão. Os outros íons apresentavam valores dentro da normalidade. Reposição de fósforo endovenosa inicialmente sem melhora. Iniciado novo ciclo de quimioterapia, e em seu segundo dia foi observada resolução de hipofosfatemia. **Discussão:** A hipofosfatemia aguda grave, definida como fosfatemia < 0,3 mg/dL, é uma alteração pouco frequente, que geralmente acomete pacientes críticos, como aqueles internados em unidades de terapia intensiva (28,85% a 33,9%), com sepse (65% a 80%), alcoolismo crônico (2,5% a 30,4%), trauma importante (75%) ou doença pulmonar obstrutiva (21,5%) (Zakaria et al., 2017). A maioria dos pacientes é assintomática, mas pode manifestar-se com alteração cardíaca, respiratória, neurológica e até mesmo ser fatal. Várias condições, incluindo diminuição da ingesta, absorção ou aumento da excreção urinária de fosfato, mudanças dos compartimentos extracelulares para intracelulares e anabolismo são conhecidas por induzir hipofosfatemia aguda moderada a grave. Embora hipofosfatemia em pacientes com leucemia mieloide aguda ou crônica tenha sido relatada na literatura, a hipofosfatemia por leucemia linfoblástica (LLA) é muito rara, e pode ser justificada pelos distúrbios renotubulares atribuídos às células mieloides anormais, que podem liberar metabólitos não identificados, competindo com reabsorção tubular de substâncias normais no glomerular e/ou induzir disfunção tubular (Liamis G, 2000). O diagnóstico diferencial deve ser feito com pseudo-hipofosfatemia. Métodos colorimétricos para a dosagem de fosfato podem sofrer interferência por excessiva hiperbilirrubinemia, podendo ser interpretados como pseudo-hipofosfatemia. Entretanto, esta é sempre acompanhada de pseudo-hipocalemia. Neste caso, as dosagens de potássio não mostraram alterações, confirmando a hipofosfatemia grave por intenso consumo celular associado à neoplasia de base. **Conclusão:** Diante de um caso de hipofosfatemia em pacientes com leucose, deve-se excluir pseudo-hipofofosfatemia e, ainda, proceder ao início imediato de sua reposição devido às possíveis complicações associadas.

377 THE BRAZILIAN MODEL: ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN THE LATIN AMERICAN POPULATION

Quiroz E[a], Nelson R[b], Aldoss I[b], Pullarkat V[b], Rego E[c], Marcucci G[b], Douer D[d]

[a] *Beaumont Health, Michigan, USA*
[b] *City of Hope Duarte - Comprehensive Cancer Center, Duarte, USA*
[c] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[d] *University of Southern California, Los Angeles, USA*

Introduction: An interesting epidemiological aspect of ALL is the variation between ethnic groups. Among all subtypes of leukemia Latinos have lower incidence rates. However, in a remarkable contrast, ALL has a higher incidence rate in the Latino population and also carries a more dismal prognosis (Barrington-Trimis J, et al. Blood 2015). The majority of reported data among Latinos either exclusively looks at B cell precursor (BCP) ALL or does not distinguish between subtypes. In this study we used the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database to delineate the differences in incidence rates of B-ALL and T-ALL across ethnic groups in the United States. Epidemiologically, highest rates of ALL worldwide have been reported in both adult and pediatric Latino patients. However, determining who is to be considered Latino is not always straightforward. Many studies utilize self-reported ethnicity, and databases such as the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute (NCI) employ complex algorithms to determine ethnicity. Of note, the North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) Hispanic Identification Algorithm (NHIA) used by SEER includes European Spaniards but excludes South American Brazilians. This is a point of special interest due to the fact that although the overall incidence of ALL in the Brazilian population is low, the regional distribution is

strikingly heterogeneous, with higher rates in regions with higher indigenous ancestry. **Methods:** Data from the SEER-18 database was used compare incidence rates of T-ALL and B-ALL. Patients in which ethnicity was reported were included. Due to the utilization of cytogenetics and subsequent changes in ICD coding over the years we chose to look at the most recent data reported in 2014. We compared rates in non-Hispanic Whites, Latinos (Hispanic), Blacks and Asian-Pacific Islanders (API). Age-adjusted incidence rates per 100,000 person-years were calculated. **Results:** AAIR of B-ALL in the Hispanic population is consistently higher than that of Non-Hispanic Whites throughout the years, ranging from 1.0 – 2.4 per 100,000. Blacks had the lowest incidence overall, with rates approximately one third of those found in Latinos. The distribution of ALL throughout the Americas can perhaps shed some epidemiological light on the genetic origins of ALL in Latinos. The ancestry across Latin America is mixed but historical idiosyncrasies can perhaps explain the distribution of ALL in the Americas. We reviewed the available literature and found that throughout the Americas, higher incidence rates are seen in areas of higher Native American ancestry. **Discussion:** Our findings show that the increase of ALL among Latinos is accounted for by the high rate of B-cell origin. The increased incidence of ALL in the Latino population has been linked to polymorphisms in genes such as the transcription factor GATA3 (Perez-Andreu V. Nat Genet 2013). The underlying mechanism of the disease has yet to be elucidated and is likely related to BCP-ALL, and more specifically, Ph-Like ALL. This variation appears to be related to Native American ancestry. Understanding the molecular mechanism and epidemiological origins of this subset of patients with aggressive features will lead to improved treatment and overall survival in this minority healthcare disparity.

378 OSTEONECROSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO PROTOCOLO GBTLI LLA 2009: O DILEMA DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO COM QUALIDADE DE VIDA

Barlera TT, Viola DCM, Miachon AAS, Lederman HM, Sousa AVL

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: O êxito no tratamento da Leucemia Linfoide Aguda (LLA), na infância e adolescência, deve-se ao estudo das peculiaridades biológicas da doença e do hospedeiro e adequada estratificação de risco. Entretanto, a terapia associa-se a efeitos adversos, como a osteonecrose (ON), representante de uma das sequelas mais debilitantes do tratamento. A triagem com ressonância magnética (RM) deve se concentrar na detecção precoce, para impedir a progressão da ON para estágios associados a dor e comprometimento funcional. Diante dessa morbidade, o objetivo foi analisar a incidência de ON e as características clínicas dos pacientes tratados com o Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento de LLA na infância (GBTLI LLA 2009) no IOP/GRAACC/UNIFESP. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, seleção completa da incidência de ON nos pacientes tratados com GBTLI LLA 2009, no período de julho de 2010 a março de 2017. A RM foi solicitada diante de queixas musculoesqueléticas. Não foi feita RM de triagem para ON em pacientes assintomáticos. **Resultados:** A sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 70%, nos 117 pacientes tratados com GBTLI LLA 2009, e a ON ocorreu em 6% (n = 7) dos pacientes, alto risco ao diagnóstico. As linhagens B e T representaram 85% (n = 6) da amostra; apenas 1 paciente com LLA Ph+. Todos os pacientes com ON apresentaram idade superior a 10 anos, sexo masculino em 85,7% (n = 6). A ON em 14% (n = 1) ocorreu na reindução, 28% (n = 2) na manutenção e 57% (n = 4) no seguimento após transplante de medula óssea. Os locais mais acometidos foram fêmures e tíbias. Todos os pacientes foram submetidos a reabilitação com deambulação sem carga, com apoio de muletas. A introdução de bifosfonados ocorreu em 30% das crianças. Nenhum paciente necessitou de intervenção cirúrgica. **Discussão:** ON é mais comum na fase de intensificação tardia e manutenção, com sintomas inespecíficos, como dores osteomusculares, que pode atrasar a recomendação de rastreio precoce com RM. No tratamento de LLA, além do corticoide em altas doses, deletério para o metabolismo ósseo, pela reabsorção óssea e aumento da pressão medular óssea pela proliferação de lipócitos, várias outras drogas colaboram para comprometimento do osso, embora sejam elementos terapêuticos fundamentais, como os antimetabólitos que reduzem a proliferação de condrócitos, o metotrexate que aumenta a reabsorção óssea, e os alquilantes indutores de desmineralização óssea. A ON pode acarretar várias limitações funcionais e necessidade de analgesia diária. É importante o reconhecimento do risco da ON em determinados grupos etários, e a consideração de que fatores genéticos do hospedeiro podem ser preditivos para ON. Com a melhor estratificação de risco e intensificação da terapia, é evidente a necessidade de rastreamento precoce de ON, intervenções dirigidas a pacientes pediátricos, ainda em desenvolvimento e, futuramente, a personalização da dose de corticoide nos grupos de risco, além do acompanhamento dos pacientes assintomáticos. **Conclusão:** As propostas terapêuticas nos estudos colaborativos devem atentar para a incidência de ON e a proporção de crianças que podem ser diagnosticadas, ainda assintomáticas, em estágio inicial por RM, que nos leva a refletir sobre o impacto da RM como screening de ON. Para os pacientes sintomáticos com documentação radiológica, cabe a introdução de tratamento eficaz que garanta a funcionalidade dos membros e, por conseguinte, cura com qualidade de vida.

379 LEUCEMIA BILINEAR: RELATO DE CASO

Reis GMD[a], Costa EMM[b], Costa CSA[a,b], Nunes IV[a], Ribeiro AP[a,b], Pires E[b], Nascimento LBD[c], Santos HHM[d], Lima JG[e], Almeida AM[d]

[a] *Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil*
[b] *Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), São Bernardo do Campo, SP, Brasil*
[c] *Faculdade AGES de Medicina, Jacobina, BA, Brasil*
[d] *Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[e] *FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil*

Objetivo: Relato de caso de um paciente portador de leucemia aguda bilinear, apontando a importância de se realizar diagnóstico precoce e tratamento desta doença rara. **Relato de caso:** Trata-se de uma paciente do sexo feminino, 48 anos, procedente de Feira de Santana-BA, admitida na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON), em 13 de agosto de 2014. Relatava história de astenia e cansaço com um mês de evolução. Ao exame físico apresentava palidez cutânea e traube ocupado. Na admissão, o hemograma revelava: hemoglobina de 4,4 g/dL, leucócitos de 32.700/mm³, com 23% de blastos, contagem de plaquetas de 139.000/mm³. Mielograma com 25% de blastos. A imunofenotipagem da medula óssea apresenta um caso de leucemia aguda bilinear linfoide B e mieloide - R1 – 80,23% de células CD45+, que coexpressam os antígenos de células precursoras (HLA-DR ++/+++, TDT +/- e CD34 negativa a +/++/+++), mieloide (CD117 negativo a +/++/+++, CD33+/- e CD15 +/- e CD13 +/-), monócito (CD64+/-) e linfoide T (CD7+/-). A pesquisa dos antígenos linfoide B (citCD79a e CD19) resultou negativa nesta população. R2 – 12,28% de células CD45+, que coexpressam os antígenos de células precursoras (HLA-DR ++/+++, TDT ++ e CD34+++), linfoide B (CD19 +/++ e citCD79a+) e mieloide (CD13+/-). A pesquisa dos antígenos mieloide (CD33, CD15 E CD117), linfoide T (CD7) e monócitos (CD64) resultou negativa nesta população. A paciente iniciou o tratamento baseado em esquema 3+7 (Ara C 100 mg/m² + Daunorrubicina 60 mg/m²), e após um ciclo de indução evoluiu com remissão, seguindo com quatro ciclos de consolidação com Ara C em altas doses (1,5 g/m² 12/12h por 3 dias). No término do tratamento, apresentou pesquisa de doença residual mínima positiva, sendo realizada terapia de resgate com o esquema FLAG (Fludarabina 30 mg/m² + Citarabina 2 g/m²). A pesquisa de doença residual mínima após este ciclo foi negativa. Durante o acompanhamento da paciente, foi solicitado HLA das irmãs da paciente e os exames evidenciaram compatibilidade HLA para duas irmãs. A paciente foi encaminhada para transplante alogênico aparentado em maio de 2016 no Hospital do Câncer Amaral Carvalho - São Paulo. **Discussão:** Na leucemia aguda bilinear, há populações distintas de blastos em um mesmo paciente. Entre os subgrupos de leucemias agudas de fenótipo misto, a leucemia bilinear corresponde a apenas 1% a 2% dos casos. Apesar de diversos estudos convergirem em relação à incidência da doença, ainda não há um consenso em relação à terapia adequada. Diversas são as possibilidades, como o uso de protocolos para tratamento de leucemia mieloide aguda ou de leucemia linfoide aguda. Uma vez que se acredita que as leucemias agudas de fenótipo misto derivem de uma célula-tronco de vida longa na hierarquia hematopoiética, a quimioterapia de forma isolada seria insuficiente para erradicar a patologia, que aparentemente é incurável sem um transplante de medula óssea. **Conclusão:** O estudo dos marcadores celulares apresenta um papel fundamental na determinação do diagnóstico. O

diagnóstico e a classificação corretos e precisos dessa patologia rara são fundamentais para escolha do esquema terapêutico adequado.

380 REMISSÃO MOLECULAR APÓS MONOTERAPIA COM ATRA EM PACIENTE COM LPA RECIDIVADA

Souza GRM[a], Tavares RB[a], Fernandino DC[a], Castro MD[b], Queiroz PHO[a], Xavier EF[c]

[a] *Hospital Regional de Barbacena Dr. José Américo, Barbacena, MG, Brasil*
[b] *Hospital Ibiapaba CEBAMS, Barbacena, MG, Brasil*
[c] *Hospital Márcio Cunha, Ipatinga, MG, Brasil*

Objetivos: Relatar caso de paciente com quadro recidivado de leucemia promielocítica aguda evoluindo com negativação de PML-RARA após monoterapia com ácido trans-retinoico. **Materiais e métodos:** Revisão de literatura e prontuário. **Relato de caso:** P.R.S., masculino, 27 anos, diagnosticado em maio de 2014 com LPA de risco intermediário e positividade de PML-RARA em biologia molecular. Apresentou remissão completa após tratamento com ATRA e daunorrubicina. Foi acompanhado ambulatorialmente por dois anos, tendo abandonado consultas a partir disso. Retornou em março de 2018 com dores ósseas, adinamia e febre. Exames evidenciavam hiperleucocitose de 128.710 com desvio à esquerda e presença de 3% de blastos, hemoglobina: 11,2 e plaquetas: 52.000. Mielograma constatou medula hipercelular para a idade, infiltrada por blastos com características promielocíticas. Biologia molecular também compatível com recidiva. Iniciado indução com ATRA. Apresentou complicações hemorrágicas necessitando de cuidados em terapia intensiva, onde desenvolveu quadro séptico que impossibilitou associação quimioterápica. Evoluiu com remissão hematológica após um mês de monoterapia, sendo também constatada negativação de PML-RARA. Encaminhado para transplante autólogo de medula óssea. **Discussão:** A LPA corresponde a 20% dos casos de LMA, acometendo mais comumente adultos jovens. Morfologicamente, corresponde ao subtipo M3 da classificação FAB e caracteriza-se pelo acúmulo de promielócitos anormais na medula óssea. A translocação (15:17) é detectada em mais de 90% dos casos de LPA, tendo como resultado a produção de genes de fusão que codificam proteínas híbridas (PML-RARA) com sensibilidade reduzida ao ácido retinoico, levando à interrupção da maturação mieloide. Usualmente se apresenta como leucopenia ou leucocitose discreta e possui como peculiaridade associação com coagulopatia por aumento da atividade pró-coagulante e hiperfibrinólise. A variante relacionada à hiperleucocitose é geralmente de pior prognóstico. Eventos hemorrágicos estão presentes em cerca de 60% dos casos e constituem os principais responsáveis pelas altas taxas de mortalidade durante a fase inicial do tratamento. A imunofenotipagem auxilia na suspeição diagnóstica, sendo característica a expressão de marcadores mieloides precoces e negatividade de CD34, HLA-DR, CD11b e CD15. A confirmação diagnóstica, entretanto, é feita pela biologia molecular ou detecção da alteração genética. A terapia de base constitui-se de doses suprafisiológicas de ATRA, capazes de dissociar o complexo repressor, induzindo diferenciação e apoptose de células leucêmicas. Deve ser iniciado imediatamente diante da suspeita, idealmente em associação com trióxido de arsênio ou antraciclinas e mantido na indução até remissão completa ou máximo de 90 dias. Com o esquema combinado se alcança remissão molecular em até 99% dos casos. **Conclusão:** A introdução do ATRA representa o maior impacto terapêutico da LPA nos últimos anos, elevando substancialmente as taxas de cura. É de suma importância, portanto, a instituição precoce da terapia com acompanhamento estrito e manutenção dos pacientes de alto risco, objetivando-se redução da possibilidade de recidivas.

381 PHILADELPHIA CHROMOSOME-POSITIVE ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN A REFERENCE HOSPITAL IN AMAZON REGION

Rodrigues ALM[a], Nascimento DMD[a], Lima JM[b], Reis MLP[b], Leão LBC[b], Azevedo MC[c], Muccini SR[c], Silva PC[c], Burbano RMR[b], Carneiro TX[a,b]

[a] *Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brazil*
[b] *Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brazil*
[c] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brazil*

Aims: This study aims to describe outcomes of patients diagnosed with Philadelphia chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) treated with a modified GRAAPH 2005 protocol at Hospital Ophir Loyola (Belém, Pará, Brazil). **Methods:** In this cohort 13 patients diagnosed with Ph+ ALL (age: 16 years) assisted at Hospital Ophir Loyola between January 2016 and January 2018 were included. All patients were treated according to the GRAAPH 2005 regimen, modified to allow outpatient treatment after induction. **Results:** Fifty-four percent of patients were male, with median age at diagnosis of 34 years (20 – 62 y). The median follow-up was 6.4 months (1 – 18 mo.). Progression-free survival (PFS) was 5.5 months (2.5 – 8.4 mo.) and median overall survival (OS) was 8.4 months (4.8 – 11.9 mo.). Only 1 patient underwent allogeneic stem cell transplantation (SCT) (7.7%). **Discussion:** Patients included in this cohort were younger than in previous reports. OS and PFS were inferior to international cohorts. This can be explained at least partially by the low availability of allogeneic SCT in the Brazilian public health system, especially in poorer regions. Although limited by the small number of patients, this small cohort supports the importance of allogeneic SCT for Ph+ ALL even in the setting of low income and availability of tyrosine kinase inhibitors. **Conclusion:** The present study demonstrates the negative impact of t(9; 22) in ALL patients, emphasizing the need to improve availability of diagnostic tests and allogeneic SCT for this group of patients.

382 REPRODUTIBILIDADE DA ANÁLISE MORFOLÓGICA DO MIELOGRAMA DO D15 E AVALIAÇÃO DO SEU VALOR PROGNÓSTICO EM PORTADORES DE LMA TRATADOS COM 7+3 NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

Nogueira FL[a], Neto NN[a], Gonalves MLP[a], Murao M[a], Ribeiro AFLT[b], Xavier SG[b], Glória ABF[a], Fagundes EM[a]

[a] *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A leucemia mieloide aguda é neoplasia heterogênea cujo tratamento padrão, constituído pela associação de citarabina e antracíclicos (esquema 7+3), associa-se a alta toxicidade e mortalidade precoce. O estabelecimento de fatores prognósticos simples, reprodutíveis e capazes de orientar a intensidade da terapia é desejável. A citorredução precoce tem papel prognóstico estabelecido na leucemia linfocítica aguda, auxiliando na definição de pacientes de alto risco de recidiva e, portanto, candidatos à intensificação da terapia. Na leucemia mieloide aguda, seu uso iniciou-se na década de 1980, com a avaliação do mielograma cerca de uma semana após o fim da quimioterapia de indução. Atualmente, contudo, seu uso mantém-se controverso. No Hospital das Clínicas da UFMG realizava-se, até 2018, avaliação medular do D15 a fim de se indicar dupla indução para os pacientes com mais de 5% de blastos. **Objetivos:** Avaliar a concordância entre examinadores bem como seu valor prognóstico. **Materiais e métodos:** Revisaram-se, retrospectivamente, os registros clínicos e as lâminas do D15 dos pacientes diagnosticados com LMA não M3 entre 2012 e 2017 e tratados com esquema 7+3 no HC-UFMG. Os esfregaços de medula óssea foram avaliados de forma cega por 3 examinadores. O percentual de blastos foi determinado após contagem do maior número possível de células. Adicionalmente, aos esfregaços em que não foi possível contar mais de 50 células por lâmina atribuiu-se o termo "too few cells to count". Utilizou-se o teste exato de Fischer para análise das variáveis categóricas. A correlação entre examinadores foi avaliada pelo cálculo do valor de Kappa (K) e do coeficiente de correlação de Spearman (r). A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier, com o emprego do teste de Log-rank. **Resultados:** Ao todo, 72 pacientes foram diagnosticados com LMA e tratados com 7+3 no período do estudo. Destes, 11 faleceram antes do D15 e em 9 optou-se por não realizar avaliação de citorredução precoce. Assim, material referente a 52 (72,2%) pacientes estava disponível para análise. Duas (3,8%), 14 (25%) e 4 (7,7%) das lâminas foram consideradas insatisfatórias para análise pelos examinadores 1, 2 e 3, respectivamente. O percentual de mielogramas classificados como "too few cells to count" foi de 30,8%, 7,7% e 36,5%. Observou-se correlação ao menos moderada na avaliação do percentual de blastos: r = 0,726 (Ex1 vs. Ex2); r = 0,781 (Ex1 vs. Ex3); r = 0,780 (Ex2 vs. Ex3). Ao se avaliar a reprodutibilidade da classificação dos mielogramas nos grupos 5% de blastos, entre 5%-20% e maior que 20%, observou-se correlação mais fraca: K = 0,782 (Ex1 vs. Ex2); K = 0,609 (Ex1 vs. Ex3); K = 0,556 (Ex2 vs. Ex3). A presença de menos de 5% de blastos no D15 ou hipocelularidade acentuada ("too few cells to count")

associou-se a maior probabilidade de remissão completa (p = 0,044) e maior sobrevida livre de eventos (p = 0,047), mas apenas na avaliação do examinador 1. **Discussão e conclusão:** A análise do mielograma do D15, caracterizado por intensa hipocelularidade, é desafiadora mesmo para morfologistas experientes, limitando sua aplicação na prática clínica. A introdução da categoria "too few cells to count" foi útil na definição de pacientes de bom prognóstico, embora apenas a avaliação realizada pelo examinador 1 foi capaz de discriminar os pacientes com maior probabilidade de remissão completa e maior sobrevida livre de eventos.

383 PERFIL CITOGENÉTICO/MOLECULAR DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ENTRE 2012 E 2017 E TRATADOS COM QUIMIOTERAPIA INTENSIVA NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

Nogueira FL[a], Neto NN[a], Goncalves MLP[a], Murao M[a], Ribeiro AFLT[b], Xavier SG[b], Glória ABF[a], Fagundes EM[a]

[a] *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: O termo leucemia mieloide aguda (LMA) abrange um grupo heterogêneo de neoplasias, com características genéticas distintas, resultado dos diferentes trajetos moleculares traçados durante a oncogênese. Tal perfil citogenético/molecular reflete-se no prognóstico e na susceptibilidade a drogas-alvo, recentemente aprovadas por órgãos regulatórios brasileiros e estrangeiros. Assim, o conhecimento da frequência de eventos genéticos recorrentes encontrados em pacientes candidatos a terapia intensiva é essencial no planejamento de intervenções, a fim de melhorar os resultados do tratamento da LMA no país, bem como avaliar a aplicabilidade de novas drogas-alvo. **Objetivos:** Descrever as alterações citogenéticas/moleculares encontradas em coorte de pacientes diagnosticados com LMA e tratados com esquema 7+3 entre 2012 e 2017 no Hospital das Clínicas da UFMG. **Materiais e métodos:** Revisaram-se, retrospectivamente, os registros clínicos dos pacientes diagnosticados com LMA não M3 entre 2012 e 2017 e tratados com esquema 7+3 no HC-UFMG. Avaliação citogenética de medula óssea por bandas G foi realizada de rotina. Pesquisa por PCR dos genes de fusão BCR-ABL, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, bem como as mutações A do gene NPM1 e FLT3-ITD foram realizadas, a fim de orientar a classificação de risco citogenético/molecular. **Resultados:** Ao todo, 72 pacientes foram diagnosticados com LMA e tratados com 7+3 no período do estudo. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 50 anos, sendo que 18 (25%) apresentavam 60 anos ou mais. Predominou o sexo feminino (63,9%). Um paciente não foi submetido a estudo citogenético. Em 20 (28,2%), não houve metáfase para análise cromossômica. Idade ao diagnóstico, sexo, LDH, global de leucócitos e positividade para marcadores selecionados à imunofenotipagem não se associaram a insucesso na análise cromossômica. Não se observou diferença de sobrevida entre os pacientes sem estudo citogenético conclusivo e os demais. As seguintes alterações cromossômicas foram observadas: inv(16) – 5 (6,9%); t(6;9) – 1(1,4%); t(9;22) – 1(1,4%); cariótipo normal – 18(25%); cariótipo relacionado à síndrome mielodisplásica – 13(18,1%). Quanto à positividade das reações de PCR: BCR-ABL – 1/69(1,4%); RUNX1-RUNX1T1 – 5/49 (10,2%); CBFB-MYH11 – 6/52 (11,5%); FLT3-ITD – 3/65 (4,6%); NPM1 – 7/35 (20,0%). O estudo molecular permitiu a reclassificação de 8 (11,1%) pacientes quanto ao risco de recidiva. Nenhum paciente com cariótipo normal apresentou FLT3 mutado. As três mutações detectadas foram encontradas em um paciente com t(6;9), um com del(11)(q23) e outro sem metáfases na análise citogenética. Baseando-se na classificação Organização Mundial de Saúde de 2017, 16 (22,2%) pacientes foram classificados como LMA, com achados relacionados à mielodisplasia, 3 (4,2%) LMA relacionadas à terapia, 32 (44,4%) LMA sem outra especificação. Adicionalmente, 2 (2,8%) casos foram considerados secundários a doença mieloproliferativa. **Discussão e conclusão:** Observou-se baixa frequência de casos positivos para mutação do gene NPM1 e, principalmente, para FLT3-ITD. Houve alta taxa de insucesso na análise cromossômica, o que não se relacionou à sobrevida global. Apesar da associação entre citogenética convencional e pesquisa de mutações para NPM1 e FLT3, não se encontrou característica citogenética/molecular clinicamente relevante em quase 50% dos pacientes (LMA sem outra especificação).

384 AVALIAÇÃO DE SOBREVIDA E FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LMA ENTRE 2012 E 2017 E TRATADOS COM ESQUEMA 7+3 NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

Nogueira FL[a], Neto NN[a], Goncalves MLP[a], Murao M[a], Ribeiro AFLT[b], Xavier SG[b], Glória ABF[a], Fagundes EM[a]

[a] *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: O esquema 7+3 mantém-se como terapia padrão da leucemia mieloide aguda (LMA) há cerca de 40 anos, mas associa-se à alta mortalidade por infecções, principalmente em países em desenvolvimento, e a baixas taxas de remissão completa em alguns subgrupos. O conhecimento dos resultados obtidos com o tratamento no sistema público de saúde brasileiro e o estabelecimento de fatores prognósticos constituem ferramentas essenciais no desenvolvimento de estratégias visando aperfeiçoar a terapia. **Objetivos:** Descrever os resultados obtidos com o tratamento de portadores de LMA com o esquema 7+3 no HC-UFMG e avaliar fatores prognósticos na instituição. **Materiais e métodos:** Revisaram-se, retrospectivamente, os registros clínicos dos pacientes diagnosticados com LMA não M3 entre 2012 e 2017 que receberam esquema 7+3 no HC-UFMG. Avaliação citogenética por bandas G foi realizada de rotina. A pesquisa dos genes de fusão BCR-ABL, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, bem como as mutações A do gene NPM1 e FLT3-ITD, foi realizada a fim de orientar a classificação de risco citogenético/molecular. Utilizou-se o teste exato de Fischer para análise das variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas. A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier associado ao modelo de risco proporcional de Cox. Considerou-se como significativo valor-p < 0,05. **Resultados:** Ao todo, 72 pacientes foram diagnosticados com LMA e tratados com 7+3 no período do estudo. A mediana de idade foi de 50 anos, sendo que 25,0% dos pacientes possuíam 60 anos ou mais ao diagnóstico. Predominou o sexo feminino (63,9%). Dentre os casos apresentados,29,2% foram considerados LMA secundária. Observou-se a seguinte divisão quanto ao risco citogenético/molecular: 16 (22,2%) favorável, 12 (22,2%) intermediário, 22 (30,6%) adverso, 13 (18,1%) risco citogenético desconhecido. No total, 5 (6,9%) pacientes não puderam ser classificados por falta de material para complementar estudo de biologia molecular; 19 (26,4%) receberam um segundo ciclo de indução, 9 devido ao achado de mais de 5% de blastos no mielograma do D15; 31 (43,1%) indivíduos da coorte atingiram remissão completa. Idade, doença primária e risco citogenético favorável associaram-se à obtenção de remissão. A mediana de sobrevida global foi de 70 dias, com cerca de 20% dos indivíduos vivos aos 2 anos. As seguintes variáveis associaram-se à sobrevida global: doença primária/secundária (p = 0,022), risco citogenético/molecular (p = 0,005) e idade (p = 0,017). A contagem global de leucócitos do D15 revelou tendência à significância (p = 0,054). Dos 58 óbitos registrados, 6 (10%) ocorreram em pacientes em remissão, durante pancitopenia pós-quimioterapia. Trinat e oito (66%) faleceram antes da obtenção da primeira remissão completa e 14 (24%) em recidiva. Dentre os óbitos, 25 (43,1%) ocorreram até 30 dias após o diagnóstico. Idade foi a única variável relacionada à mortalidade precoce (p = 0,009). **Discussão e conclusão:** A estratificação de risco baseada em característica citogenéticas/moleculares confirmou sua relevância também em nosso meio. A despeito dos avanços nas terapias de suporte, a sobrevida global permaneceu baixa, principalmente devido à elevada mortalidade precoce.

385 LEUCEMIA AGUDA DE CÉLULAS PRECURSORAS MIELOIDES/NK (LA-CPMNK): RELATO DE CASO RARO

Paul P[a,b], Souto EX[a,b], Soares ACCV[b], Santos FFCD[b], Soares PPDST[b], Estrela RV[b], Caputo L[a], Marques FM[a], Aldred VL[a], Perobelli LLM[a]

[a] *Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Laboratório Diagnósticos da América – DASA, Brasil*

Introdução: A LA-CPMNK é entidade patológica rara e agressiva, pouco caracterizada, com casuística extremamente restrita. Imunofenotipicamente é marcada pela coexpressão de antígenos mieloides e de células natural killers (NK). Clinicamente se manifesta com citopenias periféricas graves e extenso acometimento linfonodal e extramedular. O

prognóstico é reservado e as taxas de resposta aos tratamentos quimioterápicos convencionais são baixas. **Objetivo:** Relatar caso de paciente com diagnóstico raro de LA-CPMNK. **Relato de caso:** Paciente feminina, 37 anos, sem comorbidades, 2 meses de astenia, linfadenopatias cervicais, dores ósseas, febre vespertina e perda ponderal de 10 kg, com sinais clínicos de síndrome de veia cava superior e hepatoesplenomegalia. Exames complementares: Hemograma: Hemoglobina 5,6 g/dL, leucócitos 16.300/mm³ com 85% de blastos de médio tamanho e citoplasma agranular, neutropenia grave (N = 167/mm³) e plaquetopenia (8.000/mm³). Imunofenotipagem com blastos que expressam CD117, CD33, CD56, CD7 e CD38; negativos para: CD34, HLA-DR, MPO, CD3cy, CD3 superfície, CD4, CD5, CD8, CD10, CD64, TCL-1 e TdT. Citogenética: 46, XX [20]. Biologia molecular: FLT3, NPM1, AML-ETO t(8;21), CBFB-MYH11 e MLL-AF4 negativos. Aspirado medular impossibilitado por punção seca. Biópsia de medula óssea hipercelular, com infiltração maciça por células atípicas com imunofenótipo semelhante ao da imunofenotipagem. Estudo imaginológico: linfadenopatias cervicais bilaterais e em todas as cadeias mediastinais e retroperitoneais, lesão expansiva no mediastino anterior de 12 cm, extenso derrame pleural à D e hepatoesplenomegalia moderada. Biópsias de linfonodo cervical e massa mediastinal com extensas áreas de necrose tecidual, impossibilitando análise histológica. Realizado tratamento quimioterápico de indução com citarabina e idarrubicina, com redução de 60% do volume da massa mediastinal, normalização das medidas hepatoesplênicas e redução das medidas linfonodais em todas as cadeias acometidas. Entretanto, a reavaliação medular mostrou persistência de 75% de blastos de imunofenótipo idêntico ao do diagnóstico, com manutenção das citopenias periféricas. Atualmente, a paciente encontra-se em tratamento quimioterápico de segunda linha. **Discussão:** A primeira descrição de LA-CPMNK data de 1997, com cerca de 30 casos relatados desde então. Dados concernentesa incidência, prognóstico e estratégias terapêuticas são escassos, com melhores resultados obtidos quando utilizadas terapias sistêmicas usualmente adotadas nas leucemias mieloides agudas. Embora a positividade de CD7 seja associada à linhagem linfoide T, sua coexpressão com CD56 de forte intensidade indica estágio de maturação primitivo de células NK e de progenitores mieloides. Além disso, a ausência de expressão de CD3 e de MPO não permite a classificação desse caso como leucemia de linhagem ambígua, de acordo com a World Health Organization de 2016. A avaliação imunofenotípica representa ferramenta indispensável no diagnóstico diferencial das neoplasias derivadas das células NK e seus precursores. Sua adequada aplicação auxilia consideravelmente nas decisões terapêuticas. **Conclusão:** A LA-CPMNK é entidade rara, cujo comportamento biológico permanece pouco elucidado. Sua caracterização clínico-patológica é essencial para melhor compreensão e abordagem diagnóstica e terapêutica.

386 NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMÁTICAS E BLÁSTICAS: RELATO DE CASO

Oechsler HLS, Aurich VF, Oliveira JSR

Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Este trabalho tem como objetivo descrever um caso de neoplasia hematológica rara, para contribuir com dados presentes na literatura, auxiliando no diagnóstico desta doença, por muitas vezes um desafio ao hematologista. **Relato de caso:** Paciente masculino de 75 anos, iniciou o quadro com bicitopenia leve (anemia e plaquetopenia), após dois meses surgiram lesões papulosas, violáceas, de diferentes tamanhos, em tronco e face (maior com 4 cm de diâmetro), e adenomegalias cervicais. Pela piora progressiva das lesões procurou serviço médico após 7 meses de evolução. Novo hemograma realizado evidenciou pancitopenia [Hemoglobina: 5,0; Leucócitos: 2650 (Neutrófilos: 1326/ Linfócitos: 1060) Plaquetas: 64.000] e USG de abdome descreveu esplenomegalia. Era portador de comorbidades não hematológicas prévias. A imuno-histoquímica das biópsias (pele, linfonodo e medula óssea) e a imunofenotipagem de medula óssea foram compatíveis com diagnóstico de Neoplasia de Células Dendríticas Plasmáticas e Blásticas (NCDPB) com expressão CD4 (++)/ CD7 (+)/ CD56 (+++)/ CD117/ CD123/ HLA-DR/ TdTn em 88% das células (a pesquisa de: CD3/ cyCD3/ Cd8/ CD10/ CD13/ CD19/ Cd20/ CD33/ CD34/ CD36/ CD64/ Cd79a/ Mieloperoxidase/ Kappa/ Lambda, resultou negativa) por Citometria de Fluxo. Cariótipo (46, XY), sem anormalidades. **Discussão:** A NCDPB é uma neoplasia hematológica rara, correspondendo a menos de 1% das leucemias agudas. Foi descrita pela primeira vez em 1999 e reconhecida como entidade pela classificação a Organização Mundial de Saúde em 2008, no capítulo das Leucemias Mieloides Agudas; no entanto, na nova classificação de 2016 ganhou um capítulo a parte. A manifestação clínica mais comum é a apresentação cutânea, como encontrado no paciente descrito, podendo ocorrer infiltração de medula óssea em 60%-90%, e de linfonodos em 40%-50% dos casos. Em 90% dos casos ocorrem inicialmente as lesões de pele e, meses depois, a disseminação sistêmica com acometimento de linfonodos, medula óssea e outros órgãos, como baço, fígado e sistema nervoso central, como ocorrido no caso em questão. Mais raramente (10% dos casos) pode ocorrer forma leucêmica aguda desde o início do quadro. O diagnóstico é baseado na suspeição clínica, associado aos achados laboratoriais e morfológicos, sendo confirmado pelo estudo citoquímico, por imuno-histoquímica ou citometria de fluxo. As anormalidades citogenéticas estão presentes em aproximadamente 60%, não encontradas neste paciente. O prognóstico desta doença é desfavorável, com sobrevida média de 10 a 19 meses. No caso em questão, o paciente perdeu seguimento em nosso serviço após 3 meses do início do tratamento com quimioterapia baseada em protocolo de Leucemia Linfoblástica Aguda, com dose ajustada devido a idade e comorbidades do paciente. Retornou 4 meses após o abandono do tratamento referindo disúria. O hemograma evidenciava melhora parcial da pancitopenia [Hemogobina: 11,1/ Leucócitos: 7.580 (Neutrófilos: 5.687/ Linfócitos: 1.400) Plaquetas: 53.000], no entanto, evoluiu para sepse de foco urinário, e óbito por infecção. **Conclusão:** Por se tratar de neoplasia rara, com prognóstico desfavorável e tratamento ainda sem definição especifica, faz-se importante a descrição dos casos conhecidos para melhor compreensão da doença, facilitando o diagnóstico precoce e escolha terapêutica.

387 TRATAMENTO MOPAD PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA REFRATÁRIA

Chaer LN[a], Moura HC[a], Santos IMF[a], Aroucha AQSM[a], Dantas VECB[a], Costa MFH[a,b]

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

[b] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: Descrever caso de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) pró-B refratária em terceira de linha tratamento com protocolo MOpAD. Paciente, 40 anos, hipertensa, admitida no serviço de ginecologia com aumento significativo do fluxo menstrual, não apresentava linfonodomelias e/ou visceromegalias, no hemograma com hemoglobina de 5 g/dL, 35.100 leucócitos e plaquetopenia. Solicitada avaliação da hematologia e realizados mielograma, imunofenotipagem, biologia molecular e citogenética. Presença de 71% de linfoblastos leucêmicos ao mielograma e, à imunofenotipagem, com Leucemia Linfoblástica pró B (LLA pró-B). Iniciado tratamento quimioterápico com protocolo HyperCVAD e realizada profilaxia para sistema nervoso central com quimioterapia intratecal com metotrexate, citarabina e dexametasona. Realizou 4 ciclos de quimioterapia e pesquisa de doença residual mínima, apresentando 0,02%. Paciente encaminhada para transplante de medula óssea (TMO), como doador o irmão HLA compatível. Durante o acompanhamento com a equipe do TMO, paciente deu entrada na emergência com queda do estado geral e sangramento vaginal importante, apresentando plaquetopenia e presença de blastos em sangue periférico. Optado por internar a paciente e iniciar quimioterapia de resgate, com esquema IDA-FLAG. Realizada reavaliação da doença após 2 ciclos de quimioterapia de resgate, paciente apresentava no mielograma medula óssea normocelular infiltrada por 71% de linfoblastos. Paciente apresentando refratariedade a duas linhas de quimioterapia e decidiu-se iniciar protocolo MOpAD. **Discussão:** LLA resulta na proliferação de células progenitoras linfoides na medula óssea e no sangue periférico. Ocorre mais frequentemente na infância, onde apresenta um melhor prognóstico, devido ao uso de regimes quimioterápicos mais intensos. A doença também pode ser observada em adultos, com uma idade mediana global em adultos de 40 anos, com pior prognóstico. Na avaliação inicial para estratificação de risco da doença são avaliados idade, contagem de leucócitos no momento do diagnóstico, e alterações citogenéticas (presença de cromossomo Filadélfia, cariótipo complexo – com presença de mais de 5 anormalidades, t(4;11), t(8;14), e hiplodiploidia). Nossa paciente foi classificada como alto risco pela idade e pela leucocitose. Vários esquemas de quimioterapia combinada têm indicação para tratamento inicial de LLA, a maioria

contendo um antracíclico, corticoide e vincristina. Associado ao esquema de quimioterápico é feito protocolo para profilaxia para o sistema nervoso central (SNC), pelo alto risco de envolvimento do SNC na LLA. O objetivo da terapia de indução é atingir a remissão completa. A escolha para paciente foi esquema HyperCVAD, protocolo bem tolerado por adultos jovens e que apresenta alta taxa de resposta nos pacientes desta faixa etária. A maioria dos pacientes apresenta resposta completa com a primeira linha de tratamento, porém, um quarto dos pacientes apresenta doença refratária. A adição de asparaginase à quimioterapia de resgate demonstrou uma melhor sobrevida global; a associação da asparaginase com metotrexato mostrou um sinergismo dessas drogas. Os resultados no tratamento para LLA refatária são pobres, e pioram na segunda terapia de resgate. Estudos mostram que a combinação de asparaginase, metotrexato, vincristina e dexametasona para doença refratária aponta para taxa de remissão completa de 28% e resposta global de 39%, para posterior transplante alogênico.

388 THE FLAVONOID QUERCETIN MODULATES NRF2 EXPRESSION AND INDUCES APOPTOSIS IN XENOGRAFT MODELS AND LEUKEMIA CELLS' LINES

Prax MA, Torello CO, Vieira KP, Salazar M, Santos I, Saad STO

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

Nuclear factor-erythroid 2 related factor (NRF2) is persistently activated in many human tumors, including acute myelogenous leukemia; in this way, inhibition of NRF2 activity may be a promising target in leukemia therapy. In the present study, we evaluated the effect of Qu, a natural polyphenolic flavonoid compound, as a modulator of NRF2. This study was performed in vivo in human xenograft acute myeloid leukemia (AML) models, and in vitro using leukemia cells' lines. Qu treatment induced apoptosis and resulted in an increased cell arrest in the G1 phase of the cell cycle. Reduced tumor growth, upregulated BCL2L11 and BAX at message levels and downregulated NRF2 at protein and message levels ($p < 0.05$). In our previous work, we found that Qu treatment upregulated the expression profile of 63% (n = 17) and 24% (n = 4) (in vitro and in vivo, respectively) of the 84 miRNAs evaluated. Of these, 42% (n = 7) and 100% (n = 4) corresponding exclusively to miRNAs that target anti-apoptotic genes and to miRNAs that have been demonstrated to have pro-apoptotic functions. Furthermore, expression levels of miR-1, miR-206 and miR-133a and b were validated in xenograft model samples, resulting in a significant upregulation of the expression levels in treated animals compared to controls ($p < 0.05$). The upregulation of miR-1 and miR-206 are related to decreased levels of NRF2 as these miR levels were described as being regulated by NRF2, as a gain of NRF2 function in cancer cells attenuated their expression. Therefore, Qu acting as an inhibitor of NRF2 might be a promising compound that may have an application in the AML treatment; however, the mechanism by which Qu decreases NRF2 expression remains to be investigated.

389 UMA APRESENTAÇÃO RARA DA LLA-B: LEUKEMIA CUTIS

Fernandes B, Ribeiro SDM, Valviesse VRGA, Goveia LMC, Mesquita CA, Guimarães LA, Silva FM, Dalfeor R, Portugal RD, Moreno A

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

Objetivo: Relato de caso de infiltração cutânea devido a leucemia linfoblástica aguda de células de linhagem B (LLA-B). **Introdução:** A infiltração de sítios extramedulares por LLA-B é um evento frequente, principalmente quando consideramos a invasão do sistema nervoso central. No entanto, são escassos na literatura os relatos de infiltração cutânea pela doença. **Material e métodos:** Trata-se do relato de caso de um paciente de 23 anos, com múltiplas lesões nodulares cutâneas, linfadenomegalia generalizada e hepatoesplenomegalia de curso subagudo. Não apresentava citopenias no hemograma. A biópsia de medula óssea evidenciava infiltração por LLA-B. A análise histopatológica das lesões cutâneas foi compatível com infiltração leucêmica ("leukemia cutis"): denso infiltrado linfoide ocupando as dermes superficial e profunda, composto por linfócitos de tamanho médio e atividade mitótica evidente. Imuno-histoquímica evidenciou positividade para CD10, TdT e PAX 5, com Ki67 > 95%, compatível com infiltração cutânea por leucemia linfoide aguda de células B. No cariótipo notou-se hiperdiploidia: 58; XY. Recebeu o esquema Hyper-CVAD e houve desaparecimento das lesões cutâneas após o primeiro ciclo. **Discussão:** A leukemia cutis se refere à infiltração de qualquer camada da pele por células leucêmicas; é mais comum no contexto da leucemia mieloide aguda (sarcoma granulocítico). No âmbito das doenças linfoproliferativas, costuma se apresentar nos linfomas e nas leucemias linfoblásticas de células T, sendo ainda mais rara em adultos. Na LLA-B, sua incidência encontra-se entre 1% a 3%. A apresentação clínica é pleomórfica, variando de nódulos violáceos ou eritematosos, até vesículas, bolhas ou até mesmo úlceras, geralmente em tronco e extremidades. **Conclusão:** Este relato de caso é uma oportunidade de aprendizado. O conhecimento desta forma pouco usual de apresentação da LLA propicia rapidez diagnóstica e redução do tempo até o tratamento específico.

390 SARCOMA MIELOIDE EM MAMAS EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E TRANSLOCAÇÃO (8:21)

Maia ACA, Saraiva-Filho JCP, Lage LAPC, Silva-Junior WF, Pereira J, Velloso EDRP, Rego EM, Rocha V

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

Objetivo: O sarcoma mieloide (SM) consiste em proliferação blástica extramedular rara, podendo se apresentar isolada ou concomitante à Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Descrevemos caso de LMA "de novo", cuja apresentação inicial caracterizou-se por sarcomas mieloides mamários bilaterais. **Relato de caso:** 46 anos, feminino, previamente hipertensa, com ciclo menstrual regular, apresentando 2 meses de febre, fadiga e massas palpáveis indolores em ambas as mamas (8 cm de diâmetro à esquerda e 3 cm à direita). Hemograma com hemoglobina: 9,6 g/dL, 9.600 plaquetas/mm^3, leucócitos: 35.100/mm^3, neutrófilos: 1.100/mm^3 e 80% blastos. Imunofenotipagem de medula óssea (IFT) revelou positividade para CD13, CD33, CD64, CD117, MPO, CD34, CD38, HLA-DR e CD56. PET-CT evidenciou múltiplas lesões nodulares e irregulares em mamas, mediastino, pleura, fígado, pâncreas, região parauterina e subcutâneo. Realizada biópsia de lesão mamária à esquerda, compatível com SM, com forte expressão de MPO à imuno-histoquímica. Detectada infiltração de SNC com LCR revelando 1,5% de blastos mieloides. Citogenética demonstrou t(8;21) e painel molecular demonstrou positividade para os rearranjos RUNX1/RUNX1T1, além da mutação monoalélica do gene CEBPA (domínio TAD2). Iniciada indução quimioterápica com protocolo 3+7 (daunorrubicina 60 mg/m^2 e citarabina 100 mg/m^2) e quimioterapia intratecal à base de citarabina. Mielograma após indução resultou em remissão citomorfológica e DRM resultou negativa por IFT. Durante tratamento, paciente evoluiu com redução progressiva das tumorações mamárias. Procedeu-se consolidação com citarabina em altas doses (3.000 mg/m^2) e QTIT. Atualmente aguarda reavaliação por PET-CT pós C4 de consolidação. **Discussão:** O SM é uma condição neoplásica rara, que comumente envolve ossos, pele e linfonodos, embora qualquer sítio possa ser comprometido. Apesar de incomum, sua incidência parece estar aumentando em decorrência das recidivas pós-transplante alogênico de medula óssea (aloTMO) e com o uso de novos agentes quimioterápicos. Habitualmente, o SM ocorre em associação a LMA, neoplasias mieloproliferativas crônicas e síndromes mielodisplásicas, comprometendo cerca de 2% a 9% de portadores dessas condições. No entanto, quando detectado antes do quadro leucêmico franco e com avaliação de medula óssea inalterada, é denominado SM primário, ou isolado. O diagnóstico é firmado a partir da biópsia do tumor, com presença de células granulocíticas imaturas, documentadas por estudo fenotípico por citometria de fluxo ou imuno-histoquímica. Avaliação complementar por FISH e provas moleculares podem auxiliar em sua caracterização. O acometimento mamário é incomum, com séries de casos reportando prevalência em torno de 1,7% entre os sítios envolvidos por SM, e quando presente, apresenta-se unilateralmente, o que torna necessário um alto grau de suspeição e técnicas laboratoriais adequadas para seu diagnóstico. Estudo por FISH em 92 pacientes com SM em mama encontrou associação com trissomia do cromossomo 8. Nesta análise, não houve correlação entre sítio de SM e a t(8;21). **Conclusão:** Quimioterapia sistêmica de indução para LMA deve ser iniciada precocemente, mesmo em casos de SM primário, devendo-se considerar os pacientes para perspectiva de aloTMO. Cirurgia e/ou radioterapia podem ser indicadas para lesões sintomáticas ou tumores que causem disfunção orgânica, sendo a exérese tumoral bastante utilizada como método adjuvante em casos de SM primários de mamas.

391 LEUCEMIA DE CÉLULAS BLÁSTICAS PLASMOCITOIDES DENDRÍTICAS: EXPERIÊNCIA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO

Leite LAC, Lopes MAVF, Cavalcante AMMP, Ribeiro ACS, Brasil SAB, Bortolheiro TC

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

A neoplasia de células blásticas plasmocitoides dendríticas é um subtipo agressivo de neoplasia hematológica, com apresentação clínica heterogênea, onde há alta incidência de comprometimento cutâneo (64% a 100% dos casos) e leucemização (60% a 90%). É rara (0,44% das doenças hematológicas malignas), com predisposição para o sexo masculino (3:1) e maior incidência em idosos. Imunofenotipicamente, as células tumorais expressam CD4, CD43, CD45 e CD56 e marcadores de células dendríticas como CD123 e CD2. Não há tratamento específico e o prognóstico é ruim, com sobrevida média em torno de 10 a 20 meses, com altos índices de recidiva e resistência a múltiplas drogas. **Objetivo:** Devido à raridade da doença, relatar dois casos de leucemia de células blásticas plasmocitoides dendríticas com diagnóstico e tratamento realizados na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. **Relato de caso:** CAG, 43 anos, sexo feminino, admitida com quadro de astenia, lesões cutâneas e pancitopenia. Mielograma com presença de blastos polimorfos de médio tamanho, com citoplasma agranular, núcleo clivado e nucléolos evidentes. Imunofenotipagem demonstrando positividade para os seguintes marcadores: CD45, HLADr, CD4, CD33, CD7, CD56, CD117 parcial, CD 123. Realizado diagnóstico de leucemia de células blásticas plasmocitoides dendríticas e iniciado tratamento quimioterápico de indução com Citarabina associado a Idarrubicina (3+7). Paciente evoluiu com quadro de sepse por enterobactérias, evoluindo para óbito 22 dias após início do tratamento. O segundo caso trata-se de EPS, 42 anos, sexo feminino, com quadro de astenia, linfonodomegalias e sintomas B à admissão. Hemograma de entrada com anemia importante (Hb 3,90), 90.570 leucócitos com 95% de blastos e 90.000 plaquetas. Mielograma com punção seca, assim como no primeiro caso, demonstrando blastos com citoplasma agranular, núcleo com cromatina frouxa e nucléolos pouco evidentes. À imunofenotipagem apresentou positividade em células blásticas de CD2, CD4, CD33, CD36, CD56, CD123, HLADr. Foi iniciado tratamento com L-asparaginase, metotrexato e dexametasona. Paciente apresentou boa resposta ao tratamento, encontra-se em remissão da doença após 5 meses, em programação de realizar III consolidação e aguardando realização de transplante de células-tronco hematopoiéticas. **Resultados:** No primeiro caso foi realizado tratamento de indução com esquema clássico para leucemia mieloide aguda (citarabina contínua e idarrubicina), porém não houve tempo hábil para avaliação de resposta, pois paciente evoluiu para óbito por complicações infecciosas. Já no segundo caso paciente apresentou remissão da doença com esquema associando L-asparaginase, metotrexato e dexametasona. Foi demonstrado que nos dois casos houve presença de infiltração de sistema nervoso central, com presença de células blásticas e células de aspecto dendrítico no líquor. **Conclusão:** A leucemia de células blásticas plasmocitoides dendríticas ainda permanece um desafio para o hematologista, tanto no ponto de vista de diagnóstico como na escolha de tratamento. Estudos recentes sugerem melhores resultados com esquemas usados para LLA e com o esquema utilizado em nosso segundo caso. Apesar das altas taxas de remissão completa, as recidivas são frequentes e a sobrevida curta. Estudos em andamento com terapia alvo CD123 e CD56 evidenciam a necessidade de um diagnóstico mais acurado. Devido ao pequeno número de casos na literatura, os relatos de caso tornam-se relevantes.

392 AUMENTO DA SENSIBILIDADE DE DETECÇÃO DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA B ATRAVÉS DO SEQUENCIAMENTO PARALELO MASSIVO DE DNA DA REGIÃO CDR3 DA IMUNOGLOBULINA

Correia RP[a], Puga RD[a], Muto NH[a], Lee MLM[a], Hassaan R[b], Bacal NS[c], Hamerschlak N[a], Campregher PV[a]

[a] *Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[c] *Centro de Hematologia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

A Leucemia Linfoblástica B (LLA-B) é a neoplasia mais comum da infância e uma das mais bem-sucedidas clinicamente, devido aos avanços terapêuticos nos últimos anos. A doença residual mínima (DRM) é o fator prognóstico mais importante na LLA-B, sendo útil na estratificação do risco de recaída e orientação nas decisões terapêuticas. Embora a detecção de DRM por Citometria de Fluxo (CF) e por RQ-PCR tenha utilidade clínica comprovada, há evidências de que aumentar a sensibilidade de detecção de DRM (< 0,01%) poderia traduzir melhores resultados clínicos aos pacientes. **Objetivo:** Desenvolver um novo ensaio de alta sensibilidade para detecção de DRM em LLA-B baseado em amplicon, seguido de sequenciamento de DNA de nova geração (NGS) da região hipervariável (CDR3) da cadeia pesada de imunoglobulina. **Material e métodos:** Estudo prospectivo no qual o DNA obtido de sangue periférico e medula óssea de 84 amostras foi analisado por este teste, sendo 27 pacientes com LLA-B ao diagnóstico, 5 amostras de recaída de LLA-B, 40 amostras de LLA-B para pesquisa de DRM pós-tratamento, e 12 amostras de indivíduos saudáveis (grupo controle). Nas amostras de LLA-B, ao diagnóstico,a identificação clonal do CDR3 por NGS foi comparada com a técnica de sequenciamento Sanger, e nas amostras de LLA-B pós-tratamento, a pesquisa de DRM por NGS foi comparada com a CF, considerada a técnica padrão ouro em nosso estudo. **Resultados:** Utilizando o ensaio de NGS, conseguimos identificar um maior número de clones neoplásicos CDR3 do que o sequenciamento Sanger (40 x 25), incluindo clones não identificados pelo Sanger e rearranjos incompletos DJ. A maior quantidade de clones caracterizados foi importante para garantir maior acurácia na pesquisa de DRM pelo ensaio de NGS. Nas 40 amostras analisadas para DRM, 15 foram positivas pela CF, 21 foram positivas por NGS e 19 foram negativas pelas duas técnicas. O NGS detectou DRM em todos os pacientes detectados pela CF e considerou positivo seis amostras adicionais. Um dado interessante foi que dois pacientes com DRM positiva detectada apenas por NGS recidivaram. **Conclusão:** Um novo ensaio molecular de alta sensibilidade foi desenvolvido e padronizado para a detecção de DRM em LLA-B. Este teste pode agregar valor clínico aos pacientes, especialmente quando a pesquisa de DRM for negativa por citometria de fluxo.

393 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B COM T(9;22)(Q34.1;Q11.2) BCR-ABL1 E MORFOLOGIA BURKITT-LIKE: RECIDIVA COM ALTERAÇÕES FENOTÍPICAS

Matiollo C, Pirath IMS, Cardoso CC, Coelho C, Pereira CHJ, Hess VC, Buss K, Durigon GS, Moral JAGD, Silva MCS

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

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi relatar um caso raro de Leucemia Linfoblástica Aguda B (LLA-B) com t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR-ABL1 e morfologia Burkitt-Like que apresentou expressão de CD56 na recidiva. **Material e métodos:** Os dados clínicos foram obtidos de registros do prontuário e os resultados dos exames laboratoriais do sistema de informação da instituição. **Resultados:** Paciente feminino, 62 anos, foi admitida no hospital com 1.077 leucócitos/mm^3 em sangue periférico (SP), dos quais 22% eram células com morfologia Burkitt-Like e 77% linfócitos, além de 103.000 plaquetas/mm^3 e hemoglobina 10 g/dL. Na imunofenotipagem (IMF) por citometria de fluxo (CF) de amostra de SP foram observados 21,6% de linfoblastos que apresentavam alta complexidade interna e fenótipo sugestivo de LLA-B do tipo comum (CD19+, CD22+, TdT+, CD10++, CD66c-/+; CD34, CD45, CD20 e IgM de membrana e citoplasmático negativos). Na RT-PCR foi observada a presença do transcrito BCR-ABL p190. Dessa forma, apesar da morfologia característica de Linfoma de Burkitt (LB), os achados laboratoriais foram compatíveis com LLA-B, com t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR-ABL1. Após 22 meses do diagnóstico e início do tratamento, a paciente apresentou recidiva da doença. Na IMF por CF de MO foram observadas 14,4% de linfoblastos com fenótipo semelhante ao encontrado no momento do diagnóstico, exceto pela expressão forte e homogênea de CD56. **Discussão:** Alguns casos de LLA podem simular o padrão morfológico característico do LB que apresenta relação núcleo-citoplasma intermediária e citoplasma basofílico com numerosos vacúolos. Assim, a avaliação morfológica deve ser associada a métodos imunofenotípicos e moleculares para o diagnóstico diferencial dessas doenças. Neste caso, a caracterização do fenótipo pela IMF por CF associado à detecção do BCR-ABL1 por RT-PCR foram imprescindíveis ao diagnóstico. A fusão gênica BCR-

ABL1 ocorre em cerca de 25% dos casos de LLA-B em adultos e, apesar de responder à terapia com inibidores de tirosina quinase, tem sido considerada de pior prognóstico quando comparada a outras alterações genéticas recorrentes em LLA-B. Além disso, é comum a observação de mudanças fenotípicas em células neoplásicas após o tratamento da doença e, no caso relatado, foi observada a expressão aberrante de CD56 no momento da recidiva. O CD56 é um marcador de células natural killer que pode ser encontrado em blastos de LLA-T, já em casos de LLA-B parece estar relacionado a um pior prognóstico, além de um maior risco de infiltração em sistema nervoso central. **Conclusão:** O caso relatado demonstra a importância da associação dos exames laboratoriais para o diagnóstico correto e ágil de neoplasias hematológicas, como a LLA-B. Além disso, a caracterização de casos raros, como o relatado que apresenta a expressão do CD56, é útil para estabelecer o prognóstico e o manejo terapêutico mais adequado.

394 CHARACTERIZATION OF MOLECULAR MECHANISM RESPONSIBLE FOR FLT3 GENE OVEREXPRESSION IN ACUTE LEUKEMIAS

Poubel CP[a,b], Maciel ALT[a], Barbosa TC[a], Mansur MB[a], Emerenciano M[a], Boroni M[b]

[a] *Grupo de Estudo de Câncer Molecular, Division of Clinical Research, Research Center, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

[b] *Laboratório de Bioinformática e Biologia Computacional, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

Introduction: FLT3 overexpression is a recurrent event in many high-risk subtypes of acute leukemia. FLT3 activating mutations (FLT3-AM) explain only a small fraction of acute myeloid leukemia (AML) and acute lymphoblastic leukemia (ALL) cases with FLT3 overexpression, supporting the idea that there are other regulatory mechanisms responsible for this aberrant profile. Recent studies have described that somatically-acquired mutations in non-coding regulatory regions can create neomorphic enhancers leading to an aberrant expression of critical oncogenes. Therefore, we hypothesized that neomorphic enhancers could be a possible molecular mechanism responsible for FLT3 overexpression in both ALL and AML lacking FLT3-AM. **Methods:** We first characterized FLT3 expression in a panel of AML, B- and T-ALL cell lines using RNA sequencing data available on the Cancer Cell Line Encyclopedia website. These cell lines were then grouped according to the presence or absence of known FLT3-AM based on mutation data available on the same data portal. Subsequently, we downloaded chromatin immunoprecipitation sequencing (ChiP-seq) data for histone H3 lysine 27 acetylation (H3K27ac), a mark of active enhancers, of leukemia cell lines available on the Gene Expression Omnibus repository to evaluate potential enhancer regions associated with FLT3 overexpression. The data were processed using the FastQC, Trimmomatic, BWA and MACS2 tools. **Results:** We have characterized 35 AML, 15 B-ALL and 15 T-ALL cell lines according to FLT3 expression. Only three AML cell lines showed FLT3-AM (MOLM13, MV-4;11, and PL-21), and these mutations were not found in other leukemia subtypes. Due to data availability, six AML, four B-ALL and six T-ALL cell lines were evaluated for H3K27ac Chip-Seq. Our preliminary results demonstrated active chromatin regions upstream of FLT3 transcriptional start site in two B-cell ALL cell lines with FLT3 overexpression (SEM and RS-4;11), which are not present in normal CD34+ hematopoietic stem cells (HSCs). We also observed the presence of aberrant H3K27ac marks in MOLM13 and MV-4;11 within the FLT3 promoter region when compared to normal CD34+ HSCs or compared to other AML cell lines with FLT3 overexpression but without any FLT3-AM. This mark was not observed in either T-ALL or in normal thymus cells. **Conclusion:** Our initial data have shown the presence of a potential neomorphic enhancer region in cell lines with FLT3 overexpression; however, further analyses are required to confirm these evidences. For this, ChIP-seq data sets of DNase hypersensitivity and other histone-modifications will be analysed. Then, we will search for alterations with potential neomorphic enhancer formation in this non-coding regulatory region. The results will be validated by in vitro assays in order to demonstrate the association between the neomorphic enhancer and FLT3 overexpression.

395 AVALIAÇÃO DOS PERFIS IMUNOFENOTÍPICO E HEMATOLÓGICO DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MEGACARIOBLÁSTICA AGUDA (LMA-M7) DIAGNOSTICADOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SÃO PAULO

Alonso TAF, Jacinto DM, Kimoto KY, Martins MT, Beirigo MLR, Aguiar BV, Sgnotto FR, Konecsni CA, Barroso RS, Sales MM

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

Objetivo: O diagnóstico das LMA-M7 pode ser bastante desafiador, devido a sua raridade e características morfológicas. O objetivo deste trabalho é descrever o perfil imunofenotípico e hematológico de pacientes com LMA-M7. **Materiais e métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo de exames de imunofenotipagem (IMF) por citometria de fluxo (CF) de janeiro/2016 a junho/2018 realizados por pacientes com LMA-M7. Os dados foram coletados no Sistema de Informações do laboratório de CF da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP. A IMF foi realizada em medula óssea (MO) e/ou sangue periférico (SP), utilizando painéis de quatro cores, com os seguintes anticorpos monoclonais: CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD16, CD19, CD33, CD34, CD36, CD38, cyCD41a, cyCD42b, CD45, CD56, cyCD61, CD64, CD71, CD117, CD235a, HLA-DR, cyMPO. A aquisição se deu nos citômetros de fluxo: Navios (Beckman Coulter), FacsCalibur e FACSCantoII (BD Bioscience). A análise foi realizada com os softwares Infinicyt (Cytognos) e Kaluza (Beckman Coulter). **Resultados:** Dentre 504 amostras de leucemia aguda (LA), 241 (47,82%) foram mieloides e 263 (52,18%) linfoides, sendo a frequência de LMA-M7 de 1,98% (10 casos). Dentre as Leucemias Mieloides Agudas (LMA), 4,15% (10/241) foram classificadas como LMA-M7. A mediana de idade foi de 13 anos (11 dias a 61 anos). Seis pacientes do gênero masculino e 4 do feminino. O perfil imunofenotípico foi: CD45 (3/10); CD34 (3/10); CD38 (4/10); CD117 (8/10); HLA-DR (1/10); CD13 (5/10); CD33 (9/10); MPO (1/10); CD4 (4/10); CD7 (3/10); CD36 (6/10) e CD71 (3/10). Quanto aos marcadores megacariocíticos: 10 (100%) expressaram CD41a, 10 (100%) expressaram CD42b e 5 (50%) expressaram CD61. Em 8/10 pacientes havia hemograma disponível. Nestes, a hemoglobina apresentou mediana de 9,45 g/dL (8,4 a 11,6 g/dL). Os leucócitos apresentaram mediana de 46.680/mm³(3.220 a 258 mil/mm³) e as plaquetas variaram de 36 a 300 mil/mm³, com mediana de 123 mil/mm³. A porcentagem de blastos teve mediana de 38% (6% a 86%). **Discussão:** A LMA-M7 é uma doença incomum, acometendo < 5% dos casos de LMA, compatível com nossos dados (4,15% dos casos). Dados de literatura demonstram ser mais prevalente em crianças e no gênero masculino. Em nosso estudo, 80% eram crianças (11 dias a 7 anos) e 60% dos casos eram masculinos. Os antígenos megacariocíticos CD41a, CD42b, CD61 são os mais importantes para o diagnóstico da LMA-M7. Observamos CD41a e CD42b positivos em 100% dos casos. Já o CD61 foi positivo em apenas 50% das amostras, enquanto na literatura a frequência é de até 80%. O pequeno número de casos em nossa amostragem pode estar implicado nesta diferença. Em alguns estudos, CD34, CD45 e HLA-DR são positivos em mais de 50% dos casos, diferentemente deste estudo, no qual estes marcadores foram positivos em 30% ou menos dos pacientes. O CD117 é positivo na maioria dos pacientes, e a MPO negativa, e neste estudo não foi diferente (8/10 e 1/10 dos casos, respectivamente). **Conclusão:** A análise por CF é uma ferramenta poderosa na identificação fenotípica das LMA-M7, corroborando e auxiliando no diagnóstico deste infrequente subtipo de LMA. A utilização de painéis que contenham os antígenos megacariocíticos é fundamental para a sensibilidade do teste.

396 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA – PHILADELPHIA +: QUAL O MELHOR TKI?

Reis BCC, Carlos JCS, Claudio IG, Araújo ACA, Baptista RLR, Araujo RC, Nucci FM

Hospital Quinta D'or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Os subtipos de alto risco de leucemia linfoblástica aguda de células B incluem positividade para cromossomo Filadélfia. Uma marca registrada do Ph + é a ativação da sinalização de tirosina quinase, o que torna potencialmente plausível o uso de inibidores da tirosina quinase. **Objetivo:** Relatar um caso clínico justificando o dasatinib como Tki de escolha. **Relato de caso:** Paciente, 62 anos, há 10 dias inicia

quadro de tosse, coriza e mal-estar. Realiza hemograma que evidencia 80.500 leucócitos com 90% de células blásticas, 98 mil plaquetas e Hb: 15 g/dL, sendo encaminhado ao hematologista. Paciente foi internado para investigação diagnóstica. Hemograma de admissão: leucócitos 100.500; neutrófilos: 804; 93% de blastos. Realizado aspirado de medula óssea com mielograma de aspecto acentuadamente hipercelular. Setor eritroide reduzido. Setor granulocítico reduzido, normoblástico. Setor megacariocítico não visualizado. Presença de 90% células pequenas, com citoplasma basofílico, cromatina densa e nucléolo evidente, sugestivas de blastos linfoides. Imunofenotipagem CD20 negativo e CALLA positivo; Cariótipo com t(9,22). Biologia Molecular: PCR – Quantitativo: 90% transcritos BCR-ABL positivos. Realizou 6 ciclos com HyperCVAD associado ao dasatinibe, em dias alternados, por conta de toxicidade (diarreia e náuseas grau 3). Devido a uma resposta não satisfatória com o uso em dose reduzida, hoje se encontra em uso de imatinibe, com PCR quantitativo BCR ABL = 0,013% e aguardando a realização de transplante alogênico. **Discussão:** O desfecho em paciente adultos permanece subótimo, porém em pacientes idosos temos respostas inferiores, devido a associação de vários fatores, tanto relacionados à doença (maior frequência de subgrupos genômicos de alto risco como o cromossomo Filadélfia [Ph +]) quanto relacionados ao próprio paciente (intolerância quimioterápica). Dito isso, é necessário que se busque a melhor terapia visando a tolerabilidade do paciente e sua ação diante da doença. Atualmente, tanto o imatinibe como o dasatinibe são registrados como tratamento de primeira linha para o Ph +, e o nilotinib ou ponatinib são sugeridos como uma alternativa para aqueles que falharam no tratamento de primeira linha. Em uma análise retrospectiva, publicada em fevereiro de 2018, 76 pacientes recém-diagnosticados com Ph + tratados com alo-HSCT, combinado com administração de primeira linha de TKI de segunda geração (dasatinib e nilotinib) ou primeira geração teve a eficácia comparada. A administração de TkI de 2ª geração em primeira linha foi superior em vários aspectos, como remissão completa na quarta semana, menor taxa de recaída, melhor resposta molecular e sobrevida global e livre de eventos em 2 anos. Em outro estudo também tivemos melhor benefício com uso dos TkI de 2ª geração e, além disso, a análise de subgrupos mostrou que o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas, quando foi incorporado como consolidação, beneficiaram ainda mais os pacientes com melhor sobrevida livre de doença e sobrevida global. Alguns trabalhos ainda evidenciam boas respostas em paciente resistentes a imatinib, seja por efeitos adversos ou mutações do BCR-ABL1. Outros benefícios incluem ainda a melhor penetração no SNC. Devemos reconhecer que, caso haja mutação do T315I, é correto que se dê preferência ao ponatinib.

397 AVALIAÇÃO DO PERFIL IMUNOFENOTÍPICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) COM COMPONENTE MONOCÍTICO EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Kimoto KY, Alonso TAF, Jacinto DM, Silva AF, Aguiar BV, Sgnotto FR, Starnini AP, Beirigo MLR, Barroso RS, Sales MM

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

Objetivos: Leucemias Mieloides Agudas com componente monocítico (Leucemia Mielomonocítica Aguda [LMA-M4] e Leucemia Monocítica/Monoblástica Aguda [LMA-M5]) possuem como células neoplásicas envolvidas, mieloblastos (LMA-M4) e células monocíticas maduras e imaturas (LMA-M4 e M5), identificadas com precisão por imunofenotipagem (IF) por citometria de fluxo (CF). Este estudo visa descrever o perfil imunofenotípico das LMAs com componente monocítico diagnosticadas em um hospital universitário de referência. **Materiais e métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo com dados obtidos pelo sistema informatizado do Laboratório Central do HCFMUSP. O período estudado foi de janeiro/2016 a junho/2018. As amostras foram marcadas em painéis de quatro cores com: CD2, CD3, CD7, CD8, CD11b, CD11c, CD15, CD16, CD14, CD19, CD33, CD34, CD36, CD38, CD45, CD56, CD64, CD117, CD3 citoplasmático, mieloperoxidase (MPO) citoplasmático, HLA-DR. A aquisição foi realizada em citômetros de fluxo Navios, FacsCalibur e FACSCanto II e a análise nos softwares Kaluza e Infinicyt. **Resultados:** Entre 504 casos de leucemias agudas, 241 eram LMA (47,82%) e 263 eram leucemias linfoides agudas (52,18%). Do total de LMAs, 12,44% (30/241) foram LMA com componente monocítico, sendo 17 casos de LMA-M4 (7,05%) e 13 de LMA-M5 (5,39%). A idade mediana foi de 35 anos (1 a 79 anos) e a mediana para LMA-M4 foi de 44 anos e, para LMA-M5, 29 anos. Quanto ao gênero, 22 eram mulheres (73,33%) e 8 homens (26,67%). A IF revelou: CD38 positivo em 26/30 casos (86,67%), CD34 7/30 (23,33%), CD117 7/30 (23,33%), HLA-DR 26/30 (86,67%); 29 expressaram CD13 (96,67%), todos expressaram CD33 (100%) e 20 MPO (66,67%). O CD11b foi positivo em 28/30 (93,33%), CD14 22/30 (73,33%), CD15 5/30 (16,66%), e o CD64 26/30 (86,67%). Nenhuma amostra foi positiva para CD7 ou CD19 e apenas 11 expressaram CD56 (36,66%). **Discussão:** No presente estudo, a LMA-M4 correspondeu a 7,05% dos casos de LMAs, sendo mais frequente que na literatura, (< 5% dos casos – WHO, 2016). Nas LMA-M5, observou-se frequência de 5,39% mais próximo dos dados de literatura (< 5%). Em relação ao gênero, estudos mostram uma prevalência maior em homens, porém observamos a prevalência de mulheres em nossa casuística. Entretanto, nosso pequeno número de casos deve ser a causa destas discordâncias. A mediana de idade da LMA-M4 foi concordante entre nossos dados e os estudos já publicados (44/49 anos, respectivamente). Gorczyca (2004) demonstrou que os marcadores mais comuns são: CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD33, CD45, CD64 e HLA-DR, alguns casos podem apresentar: CD2, CD7, CD34, CD56, CD117 e CD123. Nossos dados foram condizentes com a literatura em mostrar positividade concordante para estes marcadores. O CD14 é fundamental para a maturação monocítica e, em nossos dados, foi presente em 73,33%. A expressão aberrante de CD56 está ligada à pior evolução, assim como a expressão de CD34 e CD117. **onclusão:** A técnica de IF por CF é uma parte fundamental no diagnóstico de Leucemias Agudas e, em conjunto os achados citomorfológicos, são indispensáveis para um diagnóstico completo das LMA com componente monocítico. Este estudo mostra a importância do uso de marcadores como CD11b, CD13, CD14, CD15, CD33 e CD64 que identificam e se correlacionam com a linhagem monocítica, permitindo a caracterização fenotípica adequada dos blastos presentes nas amostras em estudo.

398 PERFIL IMUNOFENOTÍPICO DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA T (LLA-T) E CORRELAÇÃO COM A EXPRESSÃO DE CD99 AO DIAGNÓSTICO E NA DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA (DRM) EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SÃO PAULO

Jacinto DM, Kimoto KY, Alonso TAF, Silva AF, Lopes GO, Sgnotto FR, Carvalho MAV, Starnini AP, Barroso RS, Sales MM

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

Objetivos: A imunofenotipagem (IF) por citometria de fluxo (CF) permite a identificação dos subtipos de leucemias agudas, sendo determinante para o prognóstico e abordagem terapêutica; este estudo visa determinar o perfil imunofenotípico de 49 pacientes com LLA-T diagnosticados em um Hospital Universitário de São Paulo e correlacionar a expressão do antígeno CD99 ao diagnóstico com sua persistência na DRM. **Material e métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo baseado em laudos de IF por CF entre janeiro/2016 a junho/2018 de pacientes com leucemia aguda (LA) realizados no laboratório de CF da Divisão de Laboratório Central do HCFMUSP. A IF foi realizada em amostras de medula óssea e/ou sangue periférico, utilizando painéis de quatro cores. Foram utilizados anticorpos monoclonais: CD1a, CD2, CD3 membrana (m), CD3 citoplasma (citop), CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD19, CD79a, CD11b, CD13, CD33, CD117, CD45, HLA-DR, CD34 e TdTn. As amostras foram adquiridas em citômetros de fluxo Navios, FacsCalibur e FACSCantoII. A análise dos dados foi realizada com os softwares Infinicyt e Kaluza. **Resultados:** Dentre 504 amostras de pacientes com diagnóstico de LA, 49 eram de LLA-T, com incidência de 9,7% (49/504). Do total de LA, 241 (47,8%) eram mieloides e 263 (52,2%) linfoides. Dentre estas, 18,6% (49/263) eram LLA-T; 22,4% eram do gênero feminino e 77,5% do masculino, com idade mediana de 11 anos (1 a 72a). No total, 49% (24/49) expressaram CD1a; 37 (75,5%) CD2; 22 (44,9%) CD3m; 49 (100%) CD3citop; 31 (63,3%) CD4; 43 (87,7%) CD5; 49 (100%) CD7; 26 (53%) CD8; 26 (53,1%) CD10; 15 (30,6%) TCR-alfabeta e 1 (2,0%) expressou TCR-gamadelta. O CD19 e CD79a foram positivos em 2 (4,1%) e 6 (12,1%) casos, respectivamente. O CD34 foi positivo em 22 (44,9%); CD38 em 44 (89,8%); TdTn em 37 (75,5%) e HLA-DR em 2 pacientes (4,1%). O CD13, CD64, CD117, CD11b, CD33 foram positivos em 10,2%; 2,0%; 12,2%; 4,1% e 15,9%, respectivamente. A hiperexpressão do CD99

ocorreu em 36/49 (73,5%) e o CD56 em 2,0% dos casos. Trinta e dois dos 49 pacientes tinham estudo de DRM no D15. Eram positivos 68,7% (22/32) e o CD99 hiperexpresso permanecia na DRM em 12 (54,5%) pacientes; 6 (27,3%) eram negativos e 4 (18,2%) perderam a hiperexpressão. **Discussão:** Em nosso estudo houve predominância do gênero masculino com proporção de 3,5:1. Na literatura varia de 1,1:1 a 1,7:1. Entre as LLAs da infância, a LLA-T varia entre 7,4 e 16,4%, e em nossos dados a frequência foi de 18,6%. Estas diferenças podem ser justificadas pelo pequeno número de pacientes. Os linfoblastos da LLA-T são usualmente positivos para TdTn (75,5%) e possuem expressão variada de CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 e CD8. Em nossos dados o CD3citop foi positivo em 100% e os demais antígenos T relacionados apresentaram frequência semelhante à da literatura. Na avaliação das DRMs, a hiperexpressão do CD99 foi útil, pois estava presente em 73,5% ao diagnóstico, sendo mais frequente do que o relatado na literatura (58,5%) e, no D15, a frequência foi de 54,5%. **Conclusão:** A IF por CF é ferramenta poderosa e robusta no diagnóstico das LA, e no subtipo LLA-T, fundamental para a correta caracterização imunofenotípica. O CD99 mostrou-se um antígeno agregador para detecção de DRM em LLA-T, sendo sua hiperexpressão uma forma útil de discriminar os precursores T em amostras de DRM.

399 IMUNOFENOTIPAGEM DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: PESQUISA E DIAGNÓSTICO PARA PACIENTES DA REDE PÚBLICA DE SAÚDE DE SERGIPE

Schimieguel DM[a], Santos WMD[a], Pinheiro LHS[a], Costa AFO[a], Carneiro DL[a], Silva NL[a], Melo QGS[a], Goncalves ATS[a], Neujahr JPB[a], Percout PO[b]

[a] *Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil*
[b] *Centro de Oncologia Oswaldo Leite, Hospital de Urgência de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil*

Objetivos/Justificativa: As neoplasias hematológicas compreendem um grupo heterogêneo de doenças malignas, que acometem o sistema hematopoiético em diferentes níveis de maturação e proliferação celular. Apresentam heterogeneidade tanto na incidência etária, quanto na resposta terapêutica. Dessa forma, este trabalho teve como objetivos realizar análises imunofenotípicas em neoplasias hematológicas de pacientes atendidos na rede pública de saúde de Sergipe; padronizar os métodos de detecção por citometria de fluxo; estabelecer a frequência das neoplasias hematológicas no estado. **Material e métodos:** Este trabalho foi realizado em três etapas. Na primeira etapa foi realizado um estudo retrospectivo de prevalência de pacientes atendidos no Centro de Oncologia Oswaldo Leite do Hospital de Urgência de Sergipe, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2013. A segunda etapa foi referente à validação dos anticorpos monoclonais e padronização da técnica de citometria de fluxo. A terceira etapa consistiu nas análises morfológicas e imunofenotípicas dos pacientes atendidos no centro de oncologia. **Resultados:** A primeira etapa consistiu nos estudos epidemiológicos, que demonstraram predominância do sexo masculino em todas as neoplasias, sendo a maior frequência dos linfomas não-Hodgkin, 35 casos/ano; seguidos das leucemias, 20 casos/ano, sendo 13 casos/ano de leucemias crônicas e 8/ano de leucemias agudas; SMD 13/ano; mieloma múltiplo (MM) 9/ano. A segunda etapa foi referente à padronização da técnica de citometria de fluxo, por meio da validação dos anticorpos monoclonais ligados aos fluorocromos PE, FITC, PerCP e APC. Na terceira etapa foram atendidos 26 pacientes, sendo 7 leucemias, 7 MM, 8 SMD, 2 linfomas, e 2 doenças mieloproliferativas, com idade variando de 21 a 85 anos. Todos os casos de MM apresentaram marcadores característicos positivos CD56+, ZAP70+ e CD38+, e um caso suspeito de SMD apresentou estes mesmos marcadores. Cinco casos de leucemias agudas apresentaram marcadores característicos CD34+ e CD117+. Um caso de suspeita de leucemia bifenotípica apresentou marcadores condizentes com leucemia mieloide aguda (LMA) CD34+ CD13+CD11b+ CD 117+ CD22- CD19- CD10-, e outra LMA apresentou fenótipo aberrante CD7+CD56+CD4+. Uma suspeita de linfoma apresentou marcadores característicos de leucemia linfoide aguda CD34+ CD22+ CD38+ CD7+ IgG+ e IgM. As suspeitas de SMD necessitaram de análises citogenéticas para complementar o diagnóstico. **Discussão:** Os resultados indicam a importância da rapidez e especificidade dessa técnica diagnóstica, melhorando o atendimento aos pacientes, possibilitando terapêutica adequada e consequente melhora na sobrevida. Permitiu também a interação com outros profissionais da saúde, médicos hematologistas colaboradores do projeto, enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem, discutindo os casos estudados, gerando maior agilidade e segurança para o início da estratégia terapêutica. **Conclusão:** Este trabalho possibilitou a realização de exames especializados na cidade onde o Centro de Oncologia está instalado, permitindo a redução de custos de envio de amostras para outros estados, com menor perda na qualidade das amostras, maior rapidez e agilidade no diagnóstico e na decisão terapêutica. Também foi possível inserir o estado de Sergipe no Grupo Brasileiro de Citometria de Fluxo (GBCFLux), capacitar diversos profissionais e iniciar a criação de um laboratório especializado em Hematologia na UFS.

400 AVALIAÇÃO DOS NEUTRÓFILOS CIRCULANTES EM PACIENTES COM LEUCEMIAS AGUDAS SUBMETIDOS OU NÃO AO USO DO FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS (G-CSF) APÓS QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

Lobo RED[a], Sarges EDS[a], Damasceno DWI[a], Silva RO[a], Bezerra ABR[a], Sarges CDS[a], Costa TAN[b], Ramalho LMBF[b], Carneiro TX[b], Ribeiro CHMA[a]

[a] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*
[b] *Departamento de Hematologia do Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brasil*

Objetivo: O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) é usado clinicamente como terapia de suporte pós-quimioterapia para prevenir a neutropenia febril ou para encurtar a duração da neutropenia. Estudos demonstram que o grau e a duração da neutropenia afetam o risco e o resultado clínico de infecção oportunista. O objetivo do trabalho foi avaliar, *in vitro*, a função fagocítica dos neutrófilos em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Leucemia Linfoide Aguda (LLA), submetidos ou não ao G-CSF após o tratamento com quimioterápicos. **Material e método:** Participaram da pesquisa, pacientes com LMA e LLA selecionados do ambulatório de hematologia do Hospital Ophir Loyola, Belém-PA, com média de idade de 39 anos. Os controles foram voluntários sadios. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética com parecer 2.035.172. Foram coletadas amostras de sangue (8 mL) em tubo contendo anticoagulante (EDTA 100 UI/mL). Os neutrófilos presentes no sangue venoso foram isolados e purificados pelo meio histopaque, Hemólise e PBS. A camada de células foi suspensa em 5 mL com o meio de cultura RPMI 1640. A contagem total de leucócitos foi realizada na Câmera de Neubauer e os neutrófilos purificados foram utilizados na concentração de 1,0 x 10^6 células. O zimosan (Saccharomyces cerevisiae) foi utilizado como partícula fagocítica na concentração de 5 x 10^6 partículas, sendo sensibilizado com plasma puro. A solução de células e partículas foi incubada durante 30 minutos (37ºC, 5% CO_2) e posteriormente citocentrifugadas e coradas. Foram contadas 100 células em cada lâmina, com e sem fagocitose, como também o número de partículas fagocitadas. Os resultados foram expressos por meio do Índice Fagocítico (IF) = % neutrófilos em fagocitose x número médio de partículas fagocitadas. A comparação dos dados entre pacientes e controle foi realizada com o teste estatístico ANOVA. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando o valor do p foi menor do que 0,05. **Resultados:** Foram analisadas amostras de 9 pacientes (2 mulheres e 7 homens), com média de idade de 39 anos, sendo 6 pacientes com LMA e 3 com LLA. Desses pacientes, 4 (1 de LMA e 3 de LLA) utilizaram G-CSF pós quimioterapia e 5 não foram submetidos ao uso do G-CSF. O IF do grupo de pacientes que utilizaram G-CSF, do grupo de pacientes que não utilizaram G-CSF e controles foram, respectivamente, 3,20, 2,63 e 4,15. A análise revelou a existência de diferenças estatísticas entre o grupo que utilizou o G-CSF e controles p = 0,0010, e diferenças estatísticas entre o grupo que não utilizou o G-CSF e controle p = 0,0139, porém não houve diferença entre os grupos que utilizaram ou não o G-CSF. **Discussão:** Com base em estudos randomizados de pacientes com neutropenia induzida por quimioterapia, o G-CSF foi aprovado para acelerar a recuperação mieloide em pacientes após quimioterapia. Nossos resultados demonstraram que os pacientes portadores de leucemias agudas apresentaram a função desses neurófilos alterada e que o uso do fator de crescimento, G-CSF, pode melhorar o estado funcional dessas células. **Conclusão:** A melhora na função fagocítica dos neutrófilos de pacientes portadores de leucemias agudas pode estar relacionada ao uso do fator de crescimento G-CSF, porém serão necessários mais estudos para melhor elucidação dos resultados.

401 A RHO GTPASE RHOC É UM POTENCIAL ALVO TERAPÊUTICO NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Paiva LB[a], Pericole FV[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*

Objetivos: A família de Rho GTPases é constituída por 20 proteínas sinalizadoras, conhecidas por seu papel na proliferação, sobrevivência e migração celular através da regulação do citoesqueleto. Nos últimos anos, a desregulação da expressão gênica de Rho GTPases foi encontrada em muitos tipos de câncer. No entanto, a maioria das Rho GTPases não foi estudada em neoplasias mieloides. O objetivo deste trabalho foi caracterizar a expressão de Rho GTPases em síndromes mielodisplásicas (SMD) e em leucemia mieloide aguda (LMA). **Material e métodos:** A expressão gênica de treze membros de Rho GTPases (RhoA, RhoB, RhoC, Cdc42, RhoQ, Rac1, Rac2, Rac3, RhoG, RhoH, RhoU, RhoV e RhoBTB2) foi avaliada em linhagens mieloides e em células primárias por PCR quantitativo utilizando sistema TaqMan. Amostras de medula óssea foram aspiradas de pacientes com SMD (n = 56), LMA com alterações relacionadas à SMD (n = 18), LMA de novo (n = 46) e de doadores saudáveis (n = 14). Os pacientes com SMD foram agrupados em: AR ARSA / del (5q) / CRDM (n = 37) e AREB-1 / AREB-2 (n = 19), de acordo com a classificação da OMS 2008. Os pacientes deste estudo foram atendidos no Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas no período de 2008 a 2016, e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética da mesma universidade. As comparações entre os grupos foram realizadas com o teste de Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn. As linhagens leucêmicas U-937 e HL-60 foram tratadas após privação de soro fetal bovino com o composto Rhosin (inibidor dual de RhoA/RhoC) nas concentrações 5 uM, 10 uM, 30 uM, 50 uM, 70 uM, 100 uM e 150 uM por 24, 48 e 72 horas. **Resultados:** Todas as Rho GTPases avaliadas foram expressas nas linhagens mieloides. Nos pacientes, a expressão de RhoC foi aumentada em LMA com alterações relacionadas à SMD (p = 0,016) e em LMA de novo (p = 0,002) em comparação aos doadores saudáveis. Também observamos aumento da expressão de Rac3 em LMA com alterações relacionadas à SMD (p = 0,003) e em LMA de novo (p = 0,02) em comparação aos doadores saudáveis. Após o tratamento com o inibidor Rhosin, as linhagens U-937 e HL-60 apresentaram diminuição da viabilidade celular, mesmo nas menores doses avaliadas nos tempos de 24, 48 e 72 horas. As linhagens também apresentaram aumento da apoptose após o tratamento com doses maiores do que 30uM em todos os tempos avaliados. **Discussão e conclusão:** As Rho GTPases parecem ter um duplo papel em neoplasias e podem atuar como oncogenes ou supressores tumorais. Assim, sua expressão varia de acordo com cada tipo de câncer. Neste trabalho, apresentamos pela primeira vez o aumento da expressão de RhoC e de Rac3 em LMA. Devido ao aumento de RhoC em LMA, realizamos a sua inibição farmacológica em células leucêmicas, o que resultou no aumento da apoptose. Estudos adicionais com inibidor Rhosin serão realizados para elucidar a participação de RhoC na fisiopatologia da leucemia mieloide aguda.

Financiamento: FAPESP, CNPq e CAPES.

402 LEUCEMIA BIFENOTÍPICA PH+: RELATO DE CASO CLÍNICO

Aroucha AQMS, Santos IMF, Moura HC, Chaer LN, Costa MFH, Thorpe EMS

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Objetivo: Descrever caso de leucemia bifenotípica aguda em paciente acima de 60 anos, sem comorbidades, no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP). **Método:** Realizada coleta de dados clínicos e laboratoriais da paciente através de revisão de prontuário. **Resultado:** Paciente, 63 anos, sexo feminino, do lar, sem comorbidades prévias, veio a consulta no ambulatório de hematologia do IMIP para investigação de anemia importante Hb: 4,4 g/dL e leucocitose 113.000 com desvio escalonado até blastos, totalizando 22%, plaquetas normais 176.000. Paciente informava astenia importante e negava outras queixas, incluindo sangramentos ou sintomas B. Foram realizados exames diagnósticos que evidenciaram: imunofenotipagem (presença de duas populações imaturas distintas com 10% de células mieloides e 12,1% de células linfoides), BCR-ABL positivo e citogenética com presença de translocação (9;22). Foi iniciado HyperCVAD associado a imatinibe 600 mg/dia, porém, paciente apresentou toxicidade importante com neutropenia febril prolongada e necessidade de múltiplos esquemas antibióticos. Mielograma pós-indução foi praticamente acelular, impossibilitando a avaliação de remissão de doença. Foi realizada pesquisa de DRM que veio positiva, demonstrando 0,41% de células precursoras mieloides e 0,09% de células precursoras linfoides. Sendo assim, o caso foi discutido em reunião clínica e optou-se pela redução de 50% da dose quimioterápica nos ciclos posteriores. Paciente fez os ciclos sem intercorrências e, no momento, encontra-se em remissão hematológica, clinicamente bem, realizando esquema de manutenção POMP. **Discussão:** A leucemia bifenotípica aguda é uma doença rara, de prognóstico ruim, que representa 5% dos casos de leucemias agudas no mundo em adultos atualmente. Seu diagnóstico é realizado através da citometria de fluxo, onde se pode observar blastos com expressão antígênica de mais de uma linhagem. A ambiguidade da expressão dos antígenos envolve tanto a linhagem mieloide com a linhagem linfoide T e/ou B, com alguns raros casos demonstrando associação entre B e T. Representa um desafio terapêutico, pois pode ser tratada tanto com esquemas de leucemia mieloide, como de linfoide, apesar de que, atualmente, alguns estudos já comprovam uma taxa de remissão total maior com esquemas de leucemia linfoide, dentre eles o HyperCVAD. **Conclusão:** Como foi demonstrado anteriormente, a leucemia bifenotípica aguda é uma doença rara e de difícil diagnóstico e manejo clínico.

403 BIOMARCADORES IMUNOLÓGICOS PREDITORES DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA (DRM) EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA B (LLA-B) TRATADOS PELO PROTOCOLO GBTLI-2009

Gama FM[a], Kerr MWA[a,b], Alves FS[a,b], Xabregas LA[a,b], Alves EB[a], Tarragô AM[a,c], Carvalho MDPSS[a,b], Malheiro A[a,b,c,d], Costa AG[a,b,c,d]

[a] *Programa de Apoio à Iniciação Cientifica (PAIC), Departamento de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas (Hemoam), Manuas, AM, Brasil*
[b] *Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicada à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Boca do Acre, AM, Brasil*
[c] *Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[d] *Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*

Introdução: A leucemia linfoide aguda B (LLA-B) representa a neoplasia hematológica pediátrica de maior ocorrência no mundo, sendo caracterizada pela proliferação anormal de linfócitos B imaturos na medula óssea (MO). Embora a maioria dos pacientes alcancem a remissão completa da doença com os protocolos de tratamento utilizados, um número expressivo acaba apresentando recaída, em função da presença de células leucêmicas na MO, caracterizando a Doença Residual Mínima (DRM). **Objetivos:** Propor um possível biomarcador imunológico capaz de ser utilizado como instrumento preditor de DRM em pacientes com LLA-B comum, atendidos na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) em terapia de indução à remissão com o protocolo GBTLI-2009. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, longitudinal de coorte prospectivo. Foram coletadas 47 amostras de MO de pacientes pediátricos diagnosticados com LLA-B comum, ao Diagnóstico (D0) e nos intervalos D15 e D35 da terapia de indução do protocolo GBTLI-2009. Ao final das coletas, foram quantificadas as concentrações das citocinas IL-6, IL-1β, TNF-α, IL-2, IFN-γ, IL-17A, IL-4, IL-5, IL-10 e quimiocinas CXCL8, CCL5, CXCL9, CCL2 e CXCL10 por meio de Citometria de Fluxo e ELISA. A análise estatística e descritiva foi desenvolvida através dos programas GraphPad Prism (v5) e Cytoscape (v3.0.3). **Resultados:** Os resultados demonstraram aumento significativo nas concentrações de IL-6 e CXCL-9 ao diagnóstico (D0) no grupo $DRM^{(+)}$, quando comparado ao grupo $DRM^{(+)}$ (p = 0,0120 e p = 0,0429, respectivamente). Ao D15, foi observada diminuição significativa de IL-17A, grupo $DRM^{(+)}$ (p = 0,0392). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que as moléculas IL-6, CXCL-9 e IL-17A podem desempenhar um papel importante como possíveis biomarcadores preditores de DRM durante a terapia de indução do protocolo GBTLI-2009. No entanto, devido ao N amostral, sugerimos que mais estudos sejam realizados para confirmar o papel dessas moléculas como possíveis biomarcadores imunológicos preditores de DRM na LLA-B.

Palavras-chave: LLA-B comum; Biomarcadores; DRM; Tratamento.

404 CRLF2 EXPRESSION ASSOCIATES WITH COMBINED NOTCH1/IKZF1 STATUS IN CHILDHOOD T-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA

Maciel ALT[a,b], Poubel CP[a,b], Noronha EP[a,c], Pombo-De MS[a,c], Mansur MB[a,b], Emerenciano M[a,b]

[a] *Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[b] *Grupo de Estudo de Câncer Molecular, Divisão de Pesquisa Clínica, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[c] *Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrico (PHOP), Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

Background: T-cell acute lymphoblastic leukaemia (T-ALL) is an aggressive haematopoietic disorder that represents 15% of paediatric ALL. Although numerous relevant molecular alterations have already been identified, few have a consensual prognostic value. CRLF2 overexpression and IKZF1 deletions are both considered high-risk biomarkers in B-cell precursor ALL (BCP-ALL). Furthermore, CRLF2 overexpression was also recently identified in high-risk T-ALL patients with a frequency of ~15%. For those cases no genomic abnormality was found to be associated with this upregulation. Other studies showed that CRLF2 is a direct target of IKZF1 regulation; strong IKZF1 binding peaks were detected in the promoter region of CRLF2 using B- and T-ALL cell lines, and it was subsequently shown that IKZF1 suppresses the promoter activity and the expression of CRLF2. In addition, it is known that NOTCH1 controls IKZF1 expression in T-ALL. In light of this evidence, the main goal of our study was to investigate a possible association between IKZF1 loss and CRLF2 upregulation in T-ALL. **Methods:** We included 57 paediatric T-ALL patients diagnosed between 2015 and 2017 and analysed for recurrent T-ALL molecular alterations, such as NOTCH1/FBXW7 mutations, STIL-TAL1 and TLX3 presence. CRLF2 and IKZF1 gene expression analyses were performed by reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) in all samples. IKZF1 copy number alterations were assessed by multiplex-PCR (MP-PCR) and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA, SALSA MLPA P202 IKZF1 kit). **Results and Discussion:** Our study found 15.8% (9/57) of T-ALL patients with CRLF2 overexpression. We compared patients with either CRLF2 overexpression (CRLF2-high) or CRLF2 low expression (CRLF2-low) and no significant difference regarding age, sex, white blood cell count, and organ infiltration was observed. Because it has already been demonstrated that activation of NOTCH pathway may reduce IKZF1 expression in human T-ALL, we tested whether cases with either low IKZF1 expression and/or NOTCH1/FBXW7 mutations were associated with higher CRLF2 expression and observed that patients with IKZF1-low and/or NOTCH1/FBXW7 mutations had significantly higher CRLF2 expression ($p = 0.0354$). **Conclusion:** Our data shows for the first time the influence of combined NOTCH1/FBXW7 and IKZF1 status on CRLF2 expression. However, this does not rule out that other mechanisms might also play a role in CRLF2 regulation in those T-ALL cases.

405 LEUCEMIA PRECURSORA DE CÉLULAS B (LLA-B) COM SÍNDROME PARANEOPLÁSICA E INJÚRIA RENAL: RELATO DE CASO

Santos IMF[a], Moura HC[a], Aroucha AQMS[a], Chaer LN[a], Costa MFH[a,b,c]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: Descrever um caso de paciente com diagnóstico de leucemia precursora de células B (LLA-B), realizado após apresentar quadro de fraqueza muscular e disfunção renal. **Material e métodos:** Estudo observacional e descritivo, do tipo relato de caso por meio de revisão de prontuário. Paciente, 27 anos, sexo feminino, encaminhada de outro serviço, em 8 de fevereiro de 2018, com história de fraqueza muscular progressiva iniciada 3 meses antes, que evoluiu para plegia de membros inferiores e insuficiência renal com necessidade de hemodiálise. Ultrassonografia de rins e vias urinárias mostrou rins tópicos, com dimensões aumentadas, leve aumento difuso bilateral da ecogenicidade cortical com diminuição da diferenciação córtico-medular, sugerindo doença linfoproliferativa. Realizadas tomografias de crânio e tórax com contraste, ambas sem alterações. Tomografia de coluna lombar, com contraste, com leve protusão discal posteromediana entre L5-S1. Eletroneuromiografia sugeriu polineuropatia distal, predominantemente axonal. Coletado líquido cefalorraquidiano (LCR) com presença de 1.500 células, 100% de linfócitos com características linfoblásticas. Realizada biópsia de medula óssea e imunofenotipagem, sem alterações. Imunofenotipagem de LCR, porém, compatível com leucemia precursora de células B. Iniciado em 1 de março tratamento quimioterápico com protocolo HyperCVAD (bloco B) + MADIT. Evoluiu com melhora de função de função renal, que se manteve alterada, porém sem necessidade de suporte dialítico, após primeiro ciclo terapêutico. Seguiu, porém, com déficit motor. Recebeu alta em 21 de março, retornando ao serviço em 5 de abril, para segundo ciclo de tratamento. Evoluiu com neutropenia febril e instabilidade hemodinâmica, com necessidade de suporte em UTI. Foi a óbito em 14 de março de 2018. **Discussão:** A LLA constitui um grupo de neoplasias linfoides que se assemelham às células precursoras de linhagem B ou T do ponto de vista morfológico e imunofenotípico. Essas neoplasias podem se apresentar predominantemente como um processo leucêmico, com envolvimento extensivo da medula óssea e do sangue periférico, ou podem limitar-se à infiltração tecidual, em que o envolvimento da medula óssea inexiste ou é apenas limitado (menos de 25%). Nesse último caso, é designado como linfoma linfoblástico (LBL). A LLA e o LBL parecem constituir um contínuo biológico, embora possam mostrar características clínicas distintas. A atual classificação das neoplasias hematopoiéticas da OMS1 determina esses distúrbios como leucemia/linfoma linfoblástico B ou T. A apresentação clínica da LLA é mais frequentemente aguda, embora um pequeno percentual de casos possa desenvolver-se de forma insidiosa por vários meses. Os sintomas/sinais iniciais correlacionam-se com a massa de células leucêmicas e o grau de reposição da medula óssea, causando citopenias. Os sintomas mais comuns são febre, fadiga, dor óssea e articular e diátese hemorrágica. O diagnóstico se dá mediante mielograma e imunofenotipagem com os blastos da LLA-B expressando uma variedade de antígenos específicos das células B: CD19, CD20, CD22, CD24, CD79a e, na maioria dos casos, CD10. O tratamento é feito com quimioterapia; no caso relatado, optou-se pelo protocolo HyperCVAD. **Conclusão:** Este trabalho teve por objetivo descrever caso de linfoma de células do manto com recaída com após transplante medula óssea, instituindo o seu diagnóstico e tratamento.

406 NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS BLÁSTICAS PLASMOCITOIDES: REVISÃO DE LITERATURA E RELATO DE CASO

Abreu MEB[a], Munhoz EC[a], Beltrame M[b]

[a] *Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil*
[b] *Mantis Diagnósticos Avançados, Curitiba, PR, Brasil*

Objetivo: Descrição de caso clínico pela raridade da doença. **Materiais e métodos:** Revisão da literatura e relato de caso atendido no Hospital Erasto Gaertner em Curitiba-PR. Paciente masculino, 66 anos, pardo, com relato de astenia e lesões cutâneas iniciadas simultaneamente há 2 meses, evoluindo em piora. Na inspeção apresentava lesões cutâneas disseminadas, com aspecto arroxeado e nodular/papular. Em exames laboratoriais mostrava hemoglobina 6,8 g/dL, leucócitos 7.750/mm^3 com 28% de células imaturas, plaquetas 51.300/mm^3. Mielograma hipercelular com 80% de blastos de tamanho pequeno-intermediário, não sendo possível estabelecer linhagem. A imunofenotipagem por citometria de fluxo mostrou 80% de células imaturas com fenótipo complexo, com forte positividade para CD123, além de CD4 e CD56, sendo, portanto, estabelecido o diagnóstico de NCDBP. Realizada biópsia de pele, que comprovou infiltração cutânea. Análise do líquor demonstrou infiltração. Optou-se por iniciar HYPERCVAD como esquema de tratamento. Atualmente, paciente com melhora importante das lesões de pele, medula óssea em remissão e líquor negativo, com plano de transplante de medula óssea alogênico como consolidação. **Discussão:** Os autores relatam um caso de NCDBP com clínica exuberante (infiltração de pele disseminada, medula óssea e líquor) e com boa resposta à terapia proposta, condizente com os dados encontrados na literatura. O termo NCDBP foi introduzido em 2008 na classificação atualizada da OMS. É uma neoplasia hematológica agressiva e rara, sem fatores ambientais ou hereditários conhecidos, predomina em homens (3:1), não tem preferência étnica e acomete mais os idosos. Tende a envolver múltiplos sítios, mais

comumente pele (64%-100% dos casos), medula óssea e sangue periférico (60%-90%) e linfonodos (40%-50%). Três formas de apresentação cutânea são mais frequentes, sendo mais comum a disseminada com nódulos, pápulas e/ou máculas arroxeados. Na microscopia é caracterizada por um infiltrado difuso e monomórfico de blastos de tamanho médio, que poupa epiderme. As células tumorais expressam CD4 e CD56, bem como os antígenos associados às células dendríticas plasmocitoides CD123, CD303, TCL1A, CD2AP, SPIB. Em aproximadamente 8% dos casos, o CD4 e/ou o CD56 são negativos, o que não exclui o diagnóstico. Dois terços dos casos apresentam alterações genéticas, comumente cariótipo complexo e não há nenhuma alteração típica ou diagnóstica. O curso clínico é agressivo, com sobrevida média de 10-19 meses, independentemente da apresentação inicial. Cerca de 80%-90% apresentam resposta à quimioterapia combinada inicial, mas recaídas com posterior resistência ao tratamento ocorrem invariavelmente. Por meio de estudos retrospectivos, observa-se que esquemas dirigidos para LLA são mais efetivos, incluindo profilaxia ou tratamento para SNC. Nos pacientes em primeira remissão, o TMO alogênico é indicado como a melhor maneira de aumentar a sobrevida em longo prazo. Em pacientes com doença recaída, a abordagem é ainda menos padronizada. **Conclusão:** Mesmo após 10 anos da definição da doença, ainda há grande dificuldade diagnóstica pelo fenótipo complexo e ausência de alterações cromossômicas e moleculares específicas. Além disso, a melhor abordagem terapêutica ainda não foi estabelecida.

407 VARIANTE COMPLEXA RARA DA TRANSLOCAÇÃO T(8;21) EM UM CASO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Marques FK[a], Ramos LV[b], Gomes JJ[b], Pinto LM[b], Mateo EC[a], Ferreira ACS[a]

[a] *Pesquisa e Desenvolvimento, Instituto Hermes Pardini, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Citogenética, Instituto Hermes Pardini, São Paulo, SP, Brasil*

A leucemia mieloide aguda (LMA) com t(8;21)(q22;q22) é um dos tipos mais comuns de LMA, sendo responsável por 5% a 12% dos casos, principalmente no subtipo M2 da classificação Franco-Americana-Britânica (FAB). Essa translocação envolve o gene RUNX1T1 (ETO) em 8q22 e o gene RUNX1 (AML1) no cromossomo 21q22, resultando no produto de fusão RUNX1/RUNX1T1 (AML1/ETO). A atividade da proteína de fusão leva anormalidades na diferenciação celular, proliferação e apoptose. Variantes da translocação são observadas em aproximadamente 3% dos casos de LMA com t(8;21). Embora a t(8;21) esteja associada a um bom prognóstico, o impacto de variantes dessa translocação ainda não está bem definido. Alterações cromossômicas adicionais são achados frequentes, destacando-se as deleções em 9q, +8, -7 e as perdas de cromossomos sexuais. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de LMA com uma variante complexa da t(8;21). **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 15 anos, apresentando emagrecimento e febre. O exame físico não mostrou linfadenopatia, hepatomegalia ou esplenomegalia. O hemograma revelou Hb 7,3 g/dL; Ht 21,4%; plaquetas: 50.000/mm^3, leucócitos: 3.300/mm^3 com 70% de blastos. A análise imunofenotípica da medula óssea foi compatível com leucemia mieloide aguda (LMA), evidenciando infiltração por 38,6% de blastos mieloides, positivos para CD34, CD117, CD13, CD33, CD64, CD71, MPO; com expressão parcial do marcador PAN-B CD19. A análise do cariótipo em aspirado medular revelou uma variante complexa da t(8;21) e alterações cromossômicas adicionais: t(8;21) e alterações cromossômicas adicionais: 47,XY,add(1)(p36,1),+8,t(8;21)(q22;q22)t(6;21)(p21;q22),del(9)(q12q32),add(13)(q21)[8]/46,XY[12]. A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) com sonda AML1/ETO (RUNX1/RUNX1T1) de dupla fusão mostrou apenas uma fusão de sinais, além de três sinais do gene AML1 e dois sinais para o ETO em 179 (89,5%) das 200 células analisadas. Foi observado um rearranjo complexo envolvendo os cromossomos 8, 21 e 6. Entretanto, a análise cromossômica evidenciou um rearranjo que ocorreu em duas etapas: o evento inicial seria a translocação t(8;21), seguida de uma translocação entre o cromossomo 6 e o cromossomo der(21). Embora haja vários relatos dessa translocação envolvendo um terceiro cromossomo, não encontramos relato de um rearranjo desse tipo. Os achados da análise de FISH corroboraram o rearranjo variante observado no cariótipo. O efeito das alterações cromossômicas adicionais à t(8;21) seja ela simples ou uma variante complexa ainda são controversos.

408 AGE AND ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN THE AMAZON REGION: INTENSIVE TREATMENT STRATEGY OUTCOMES

Rodrigues ALM[a], Nascimento DMD[a], Lima JM[b], Reis MLP[b], Leão LBC[b], Moraes NS[a,c], Carneiro TX[a,b]

[a] *Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brazil*
[b] *Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brazil*
[c] *Hospital Cynthia Charone, Ananindeua, PA, Brazil*

Aim: This study aims to describe and compare disease outcomes of patients diagnosed with Acute Myeloid Leukemia (AML) and treated at Hospital Ophir Loyola (Belém, Pará, Brazil) stratified into different age groups. **Methods:** This cohort included 111 patients diagnosed with AML (age: 16 years) assisted at Hospital Ophir Loyola between January 2012 and January 2018. Patients were stratified into three age groups: young patients, aged below 50 years; intermediate patients, aged between 50 and 65 years; and older patients, aged above 65 years. All patients below 65 years were treated with intensive daunorubicin (above 60 mg/m^2) plus low-dose cytarabine regimen. Patients aged above 65 were treated with low dose outpatient chemotherapy protocols. **Results:** 59.5% patients were in the younger cohort (n = 66), 56% male, with median age of 36 years (16 – 50 y), prevalence of BCR-ABL mutation of 7.6% and median follow-up of 14 months (0.3 – 92 mo). In the intermediate cohort with 27.9% (n = 31) of all patients, 42% were male, median age of 59 years (51 – 64 y), prevalence of BCR-ABL mutation in 9.7% with median follow-up of 5 months (3 – 29 mo); 12.61% were over 65 years old (n = 14), among which 43% were male, with a median age of 70 years (66 – 89 y), prevalence of BCR-ABL mutation of 7.1%, and median follow-up of 11 months (3 – 19 mo). Overall survival was 5.2 months (0 – 12.5 mo) in younger patients, 3 months (0.6 – 5.3 mo) in intermediate patients and 1.8 months (0.5 – 3.2 mo) in older patients (p = 0.039). Non-relapse mortality at 2 years was 51%, 84% and 81% for the described groups, respectively (p = 0.034). **Discussion:** Compared to other data, patients were younger in this study. Increasing age was associated with inferior overall survival (OS), as well-established in other populations. But the elevated non-relapse mortality in the intermediate group highlights the toxicity of intensive treatment strategy in patients aged above 50 years, with poor income and treated in the public health system. Our study emphasizes the importance of tools such as scoring systems to better decide for or against high dose chemotherapy in these patients, as toxicity may not translate into survival benefit in this population. **Conclusion:** Results in this cohort indicate that patients aged between 50 and 65 years with AML treated with high-intensive therapy have similar outcomes as older patients treated with low dose chemotherapy in the public health system in the Amazon region.

409 AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE DIAGNÓSTICA E ABORDAGEM TERAPÊUTICA DE LEUCEMIA AGUDA EM ESTUDANTES DE MEDICINA DO ESTADO DO CEARÁ

Filho FET[a], Silva HF[b,c], Oliveira DS[b,c], Pontes IL[a], Silva MCBF[a], Souza GPMAE[a], Sousa DU[a], Auad HP[a], Machado EC[a], Britto DG[a]

[a] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira, Fortaleza, CE, Brasil*
[c] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivos: Avaliar a capacidade diagnóstica e aproximação terapêutica de estudantes de Medicina do estado do Ceará sobre a abordagem correta em paciente com leucemia aguda. **Materiais e métodos:** Estudo quantitativo desenvolvido com estudantes de Medicina do estado do Ceará oriundos de universidades públicas, a partir do uso de formulário do Google no período 19 de junho de 2018 a 24 de junho de 2018, abordando um caso clínico de paciente com provável leucemia promielocítica aguda (Hb: 3,3 g/dL, VCM normal, Leucócitos: 140.000/mm^3, plaquetas: 20.000/mm^3, TAP e TPPa alargados e fibrinogênio de 51 mg/dL) com itens de resposta com diferentes tipos de abordagem terapêutica. Dos estudantes participantes, 54,2% se encontravam no internato; 20,8% no ciclo clínico e 25% no ciclo básico. **Resultados:** Ao todo, 48 estudantes responderam a essa pergunta, dos quais 60,4% internariam a paciente em unidade de Hematologia; 33,3% realizariam plasmaférese terapêutica; 6,3% fariam reposição de vitamina B12 e nenhum estudante indicaria ferro por via parenteral. **Discussão:** Diante do caso, é

importante que se pense em leucemia aguda pela elevada contagem de leucócitos e, especificamente, pelo alargamento do TP/TTPa e consumo de fibrinogênio, achados típicos de leucemia promielocítica aguda (LPA). Mais de 60% dos estudantes indicariam o internamento para avaliação em unidade especializada; entretanto, 33,3% dos estudantes não obtiveram conduta acertada em indicar a plasmaférese para a paciente, sendo contraindicação o uso de tal procedimento em pacientes com LPA, pela piora da coagulopatia, sangramento e aumento da chance de morte durante o procedimento. **Conclusão:** A LPA é responsável por cerca de 28% das leucemias mieloides agudas no Brasil. É importante que o estudante tenha contato com esse tipo de enfermidade, especialmente pela elevada taxa de cura desse grupo de pacientes. No total, 33,3% dos estudantes indicariam plasmaférese terapêutica, o que, nesse grupo de pacientes, seria associado a um péssimo desfecho.

410 NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS

Manca CC, Filho JAB, Krahl EM, Santos TCFD, Santos MNFD, Tédde BEL, Moura MMD, Lusvarghi JGM, Miguel CE

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

Objetivo: Relatar um caso de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Método:** Os dados contidos no caso clínico foram obtidos por meio de entrevista, registro fotográfico e revisão do prontuário, após autorização prévia da paciente. **Relato de caso:** GAG, 23 anos, feminino, com história de surgimento de nódulos cutâneos violáceos há 8 meses, inicialmente em abdome, evoluindo progressivamente em número e tamanho, acometendo dorso, tórax e face, associado a lesões cutâneas hiperpigmentadas disseminadas e febre. Traz biópsia de lesão cutânea com imuno-histoquímica evidenciando neoplasia de células imaturas, expressão CD45, CD123, TCL1, compatível com NCDPB. Na admissão em nosso serviço, foi realizado esfregaço de sangue periférico com presença de 22% de blastos. Mielograma com 99% de blastos de tamanho intermediário, relação núcleo-citoplasma intermediária, alguns contendo vacúolos citoplasmáticos submembranosos em forma de "colar de pérolas" e nucléolos evidentes. Imunofenotipagem com células anômalas de origem hematopoiética que expressam os antígenos CD4, CD56, CD123 de elevada intensidade, TCL1 intracitoplasmático, HLA-DR, CD45 de moderada intensidade, na ausência de quaisquer outros marcadores linhagem-específicos das séries mieloide e linfoide B ou T. A correlação desses achados com o perfil imunofenotípico observado compõe um quadro que favorece a hipótese de NCDPB. Após revisão de literatura, devido a raridade da doença e ausência de um protocolo padrão para esta patologia, optou-se por esquema de quimioterapia LLA like, seguindo protocolo HyperCVAD com programação de transplante de células-tronco hematopoiéticas subsequente. Após o primeiro bloco do HyperCVAD, paciente evoluiu com mielograma com 2% de blastos e melhora significativa das lesões cutâneas. Durante protocolo de quimioterapia, após 4° bloco, paciente foi admitida na emergência com neutropenia febril de foco abdominal, em choque séptico, encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva, evoluindo a óbito. **Discussão:** A NCDPB é uma doença agressiva derivada dos precursores de células plasmocitoides dendríticas. Apesar de diagnosticada em biópsias de pele na maioria das vezes, devido à alta frequência de acometimento cutâneo primário, a progressão da doença e a disseminação leucêmica parecem fazer parte da evolução natural. Na classificação da Organização Mundial da Saúde (WHO) de 2008, a NCDPB foi classificada entre as leucemias mieloides agudas. É uma doença rara, que representa menos de 1% de todas as neoplasias hematológicas, mais frequente em homens idosos com uma mediana de 67 anos e uma relação 3,3 homem: 1 mulher. A raridade desta doença faz com que seja facilmente diagnosticada erroneamente, havendo um atraso significativo entre o surgimento das lesões e o diagnóstico final. Não existe terapia de primeira linha padrão estabelecida, sendo os pacientes mais comumente tratados com esquemas de quimioterapia derivados do tratamento terapêutico de outras malignidades hematológicas mais comuns, como o linfoma não-Hodgkin (LNH), LLA e LMA, seguido de transplante de células-tronco hematopoiéticas. Com o tratamento é possível alcançar a remissão, mas a doença geralmente tende a recair após alguns meses, tornando-se resistente. **Conclusão:** A NCDPB é uma patologia rara, com mau prognóstico e sem uma terapia padrão definida até o momento, necessitando de novos estudos para obtenção de melhores resultados.

411 SÍNDROME DE ENCEFALOPATIA POSTERIOR REVERSÍVEL ASSOCIADA À QUIMIOTERAPIA

Santos MNFD, Lusvarghi JGM, Tedde BEL, Moura MMD, Santos TCFD, Krahl EM, Filho JAB, Manca CC, Buka ML

Hospital de Base de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de encefalopatia posterior reversível (PRES) pós-quimioterapia em paciente com leucemia linfoide aguda (LLA) do Hospital de Base de São José do Rio Preto (HB-SJRP). **Método:** Os dados foram obtidos retrospectivamente, de forma sistemática, por meio de entrevista, registro fotográfico e revisão do prontuário, após autorização prévia do paciente. **Relato de caso:** Feminino, 17 anos, sem comorbidades prévias, com astenia, febre, sudorese e perda ponderal encaminhada ao serviço para investigação de pancitopenia. Ao exame físico apresentava-se somente descorada, sem demais achados. Realizado esfregaço de sangue periférico que evidenciou presença de 76% de blastos. O mielograma apresentava hipercelularidade global, presença de 99% de blastos de cromatina intermediária e alta relação núcleo citoplasmática. À imunofenotipagem evidenciava LLA B comum. Iniciado protocolo GRAAL-2003, com boa resposta após pré-indução e indução. O mielograma de seguimento apresentava 3% de blastos na medula óssea e doença residual mínima negativa pela imunofenotipagem. Após primeiro bloco de consolidação, evoluiu sem intercorrências. No segundo bloco realizado metotrexato em altas doses, L-asparaginase, vincristina, 6-mercaptopurina e leucovorin, sem intercorrências durante a administração. No décimo dia, paciente retornou à urgência do HB-SJRP após crise convulsiva em domicílio seguido de outras três crises em nosso serviço. Os eventos foram precedidos de cefaleia de forte intensidade e alterações visuais, com níveis pressóricos normais. Realizada coleta e análise de liquor cefalorraquidiano, que apresentou celularidade nula e Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de encéfalo com achado de lesões hiperintensas nas sequências ponderadas em T2 comprometendo a substância branca em região cortical, parieto-occipitais bilateralmente, giro frontal superior direito e hemisfério cerebelar direito sem restrição na sequência difusão ou realce pelo contraste endovenoso. O eletroencefalograma mostrava lentificação grau I da atividade elétrica cerebral. Frente ao quadro clínico e alterações radiológicas, foi aventada hipótese de síndrome PRES. Paciente foi submetida ao tratamento com anticonvulsivantes e desde então não houve recorrência de quadros convulsivos. Após dois meses de seguimento, foi realizada nova RNM de encéfalo com desaparecimento dos achados anteriores. Optado pela manutenção do esquema vigente, visto que outros protocolos apresentam combinação de quimioterápicos semelhantes. **Discussão:** A síndrome PRES é uma entidade recentemente descrita, caracterizada por alterações clínicas, como cefaleia, diminuição dos níveis de consciência, crises convulsivas e distúrbios visuais. As alterações radiológicas principalmente associadas ao quadro clínico são vistas na RNM de encéfalo, como edema de substância branca e cinzenta mais frequentes em regiões parieto-occipitais. O método de difusão pela RNM possibilita diferenciação do edema citotóxico de vasogênico. As causas já relatadas para esse tipo de alteração são hipertensão arterial sistêmica, eclampsia, imunossupressores e quimioterápicos, como metotrexato, vincristina e asparaginase. **Conclusão:** A síndrome PRES é uma condição pouco comum e potencialmente reversível, mais associada a picos hipertensivos, com raros casos descritos na literatura pós-quimioterapia. Há reversão completa da sintomatologia se as causas forem tratadas em tempo hábil.

412 ROLE OF NEW IMMUNOPHENOTYPIC MARKERS ON PROGNOSTIC AND OVERALL SURVIVAL OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Santos WM[a], Costa AFO[a], Pinheiro LHS[a], Sandes AF[b], Nunes MAP[a], Corrêa CB[a], Almeida CAC[c], Cruz GS[d], Lyrajúnior DP[a], Schimieguel DM[a]

[a] *Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brazil*
[b] *Fleury Medicina e Saúde, Brazil*
[c] *Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brazil*
[d] *Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Brasília, DF, Brazil*

Background: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a group of malignant hematological disorders characterized by accumulation of abnormal lymphoid cell precursors. The incidence of ALL follows a bimodal distribution, with the first peak occurring in childhood and a second peak occurring around the age of 50. The 5-year survival rate is 92% for patients younger than 19 years, but it decreases to 15% for those aged 65 and older. Immunophenotypic analysis by multiparametric flow cytometry has been improved, and it is widely used in ALL diagnosis and treatment monitoring. New immunophenotypic markers can be directly associated with prognosis in several subtypes of ALL. **Methods:** Following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines, a systematic review of PubMed, Scopus, Science Direct, Web of Science and Cochrane Library was carried out from 2012 to 2016. The search consisted of a range of pertinent terms: antigen CD; antigen differentiation; biological markers; tumor markers, biological; prognosis; survival rate; survival analysis; precursor cell-lymphoblastic leukemia/lymphoma; and acute leukemia. Two reviewers independently evaluated titles, abstracts, and full texts by applying the inclusion criteria. The final inclusion of articles into our systematic review was based on agreement between both reviewers. **Results:** The search resulted in 10,209 articles of which 3,095 remained after duplicates were removed. After title screening, 42 abstracts were read, and irrelevant articles were excluded. Final analysis resulted in 23 full texts, of which 9 were inserted in this systematic review. From these articles, only 2 were included into the meta-analysis. Methodological quality was evaluated by STROBE revealing high methodological quality. The included articles evaluated 11 new immunophenotypic markers, of which eight were associated with poor prognosis: CD86, CD135, CD117, CD133, CD71, CXCR4, VLA-4, and CD38+/CD58-; and three with good prognosis: CD304, CD27, and CD200. These immunophenotypic markers are involved in cell adhesion, apoptosis, proliferation and differentiation of leukemic cells. Meta-analysis demonstrated that CD71 presence and CD38+/CD58- absence in ALL have been associated to increased relapse (0.23; CI 95%; 0.03–0.43) and decreased overall survival (OS) (0.23; CI 95%; -0.05–0.51) at 60 months. **Discussion:** In the first two years, disease free-survival showed a progressive relapse when there was the expression of CD71+ and CD38+/CD58-, but only at 60 months CD38+/CD58- showed a significant difference. CD71+ expression in OS analysis was not proportional to relapse since it was observed that there was response to treatment after relapse, maintaining mortality rates lower than relapse rates. On the other hand, at the first and third years, the expression of CD38+/CD58- also resulted in no significant increase in mortality rate, but the number of relapses was proportional to deaths. In addition, the number of deaths at 60 months was two times greater than the number of alive patients. **Conclusions:** This study provides information which regards immunophenotypic markers as independent prognostic factors that could be included into clinical protocols, risk stratification and therapeutic guidance.

413 IN VITRO AND IN VIVO EFFECT OF GALLIC ACID ON PROLIFERATION AND APOPTOSIS OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELLS

Luz JVPS, Prax MCA, Santos I, Vieira KP, Saad STO

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

Objective: Gallic acid (GA), a natural agent present in a wide-range of fruits and vegetables, has been of potential interest as an anticancer agent because of its anticancer properties; herein, we evaluated its efficacy in vitro and in vivo in an AML model. **Materials and methods:** Cell viability was determined by MTT analysis and apoptosis by PI and annexin V-FITC; samples were analyzed by FACSCalibur®. In vivo anticancer efficacy was assessed by U937 xenograft model growth in NOD/SCID mice inoculated with 1 x 10^7 cells and given an intraperitoneal injection, 200 mg/kg GA of body weight. The control group received equal amounts of vehicle. **Results:** Gallic acid decreased cell viability in dose- and time-dependent manners through apoptosis induction. Cell viability was about 88% and 51% at 25 uM after 24h and 48h respectively, decreasing to 43% and 7% at 75 uM after 24h and 48h. The percentages of apoptosis observed were 10%, 32%, 65% and 80% at the concentration of 1, 25, 50 and 100 M, respectively. In xenograft model, GA treatment inhibited the tumor growth by 75%. The differences of tumor volumes between control and treated groups were statistically significant ($p < 0.0001$). **Discussion:** Several studies have demonstrated the anticancer properties of GA treatment in different cancer cell lines. The results of our study showed that GA in a dose and time dependent manner decreased cell viability and increased induction of apoptosis in U937 cell line. These results are in accordance with those described for lung, prostate, glioma, colon, oral and cervical cancer cell lines where the compound reduced cell viability and increased apoptosis. We next assessed whether GA exerts similar effects in vivo employing a xenograft model. Our results showed that GA inhibited tumor growth by 75% compared to the control group. This result was in agreement with our in vitro results, where GA decreased cell viability and induced cellular death. **Conclusion:** GA may be promising in combination chemotherapy, since its antiproliferative effect has been demonstrated in vitro and in vivo. Additional studies are necessary to understand the molecular mechanisms involved in its anticancer properties.

414 AVALIAÇÃO CLÍNICA DO POLIMORFISMO WT1 RS16754 NO DESFECHO DE PACIENTES ADULTOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Lima ASM[a], Bezerra MF[a], Feitosa LC[a], Pacheco MFT[a], Nascimento FRBD[a], Arocha AQMS[b], Cavalcante APF[c], Araújo AS[c], Bezerra MAC[a], Lucena-Araújo AR[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*

O fator de transcrição WT1 é responsável pela ativação de genes envolvidos na apoptose, controle da proliferação e ciclo celular. Contudo, essa proteína pode apresentar funções antagônicas, atuando ora como oncogene, ora como supressor tumoral, a depender do estresse celular e do tecido envolvido. Embora seu papel na hematopoese normal ainda não esteja completamente esclarecido, estudos funcionais mostraram que a expressão aberrante da proteína WT1 pode influenciar significativamente a proliferação e diferenciação de precursores hematopoiéticos. De maneira interessante, o gene que codifica para esta proteína encontra-se superexpresso em 90% dos pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA). Além disso, mutações adquiridas foram descritas em aproximadamente 10% dos casos, entretanto, o impacto dessas mutações no desfecho desses pacientes permanece controverso. Destaque tem sido dado ao polimorfismo sinônimo WT1 rs16754 (903A > G) por sua frequência e significado prognóstico. No presente trabalho, nós determinamos a frequência do polimorfismo WT1 rs16754 em indivíduos saudáveis e pacientes adultos com LMA de novo (excluindo leucemia promielocítica aguda) e avaliamos sua importância no desfecho clínico desses pacientes. Foram incluídos 197 pacientes com LMA e 197 controles saudáveis (sem história prévia de doença hematológica ou oncológica). A genotipagem foi realizada por reação em cadeia da polimerase em tempo real. As análises de desfecho clínico foram restritas a 148 pacientes que foram tratados com o esquema quimioterápico "3+7". Nenhum desvio do equilíbrio de Hardy-Weinberg foi detectado entre os grupos. Ao todo, 114 pacientes (57,9%) apresentaram o genótipo WT1 AA, enquanto que 73 (37,1%) e 10 (5%) pacientes apresentaram o genótipo AG e GG, respectivamente. O cenário correspondente para indivíduos saudáveis foi: 141 indivíduos (71,6%) com o genótipo WT1 AA, 47 indivíduos (23,8%) com o genótipo WT1 AG e 9 indivíduos (4,6%) com o genótipo WT1 GG. O alelo G esteve associado com um risco aumentado para a LMA (*odds ratio* [OR]=1,56; intervalo de confiança [IC] 95%: 1,1-2,2; p = 0,016), assim como os genótipos AG+GG em relação ao genótipo AA (OR = 1,83; IC 95%: 1,2-2,79; p = 0,006). Ao restringir nossas análises aos pacientes com LMA, variáveis clínicas e laboratoriais foram comparadas utilizando-se o modelo de herança dominante (ou seja, genótipo AA *versus* AG+GG), pois este representou melhor nossos resultados. Não houve diferenças significativas entre os grupos. Com uma mediana de seguimento de 271 dias (IC 95%: 168-373 dias), a sobrevida global (SG) estimada em 5 anos foi de 16%. A taxa de remissão completa foi similar entre os grupos (60,6% *versus* 71,2%, AA *versus* AG+GG, respectivamente; p = 0,214). Não houve diferença na SG entre pacientes com genótipo (14%) e pacientes com genótipo AG+GG (22%) (p = 0,668). O

polimorfismo WT1 rs16754 não apresentou impacto na sobrevida livre de doença (p = 0,56). Em resumo, nós demonstramos que o polimorfismo WT1 rs16754 foi associado com um maior risco para o desenvolvimento da LMA, embora sem impacto no desfecho clínico dos pacientes. Um número limitado de pacientes, curto tempo de seguimento e alta taxa de mortalidade nos três primeiros meses pós-diagnóstico (28%) podem ter influenciado nos resultados. Estudos clínicos prospectivos multicêntricos podem ajudar a estabelecer o real significado prognóstico do polimorfismo WT1 rs16754 na doença.

415 ASSOCIATION OF THE -1031T/-863C/-857C/-308G/-238G TNF PROMOTER HAPLOTYPE WITH DEATH IN BRAZILIAN CHILDHOOD T-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Almeida RDS[a], Cavalcanti AS[b], Pedrosa F[c], Lucena-Silva N[a,c]

[a] *Departamento de Imunologia, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brazil*
[b] *Unidade de Reumatologia Pediátrica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[c] *Oncologia Pediátrica, Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brazil*

Aims: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) is the most common cancer in children, affecting both B- and T-cell lineages, which represents 85% and 15% of ALL, respectively. Despite the increase in ALL survival rates, T-ALL is a high-risk disease with worse prognosis and a more aggressive treatment. Childhood T-ALL is an heterogenous disease with limited information about the role of immunogenetic factors in disease susceptibility or prognosis. Therefore, the present study aimed to evaluate the variability of TNF gene promoter in northeastern Brazilian childhood T-ALL patients and its association with laboratory and clinical outcome features. **Materials and methods:** We studied 63 patients with childhood T-ALL referred to the Pediatric Oncology at the Professor Fernando Figueira Integral Medicine Institute (Recife, Pernambuco, Brazil). Diagnosis was performed based on bone marrow/peripheral blood blast morphology and immunophenotyping. DNA extracted (TRIzol reagent, Invitrogen) from these cells was used to determine five polymorphic sites (-1031 T/C, -863 C/A, -857 C/T, -308 G/A e -238 G/A) at the TNF promoter region by in vitro gene amplification and Sanger sequencing (ABI3100, Applied Biosystems). GENEPOP v.4.0 software was used for allele and genotype frequencies estimation, which were then compared with data from a control group (113 healthy children). Haplotype inferences and frequencies were determined by using Arlequin v.3.5.1.2 software. Fisher's exact test was applied to evaluate the association between genetic polymorphisms or haplotypes with susceptibility, death and leukocyte count at diagnosis. Kaplan-Meier method (log-rank test) was used to estimate overall survival according to genetic variants. GraphPad Prism v.5.01 and SPSS v.20 softwares were used for statistical analyses, considering $p \leq 0.05$ as significant. **Results:** The patients with T-ALL exhibited a median age of 12 years and were predominantly male (47 boys, 16 girls). No association with disease susceptibility was observed for the five polymorphic sites at TNF promoter, and no impact on T-ALL overall survival rates was shown for such variants. Regarding haplotype reconstruction analysis, we found five allele combinations in T-ALL patients and controls, with similar frequencies in both groups and no association with disease development, although the -1031T/-863C/-857C/-308A/-238G haplotype showed slight increase in T-ALL patients (p = 0.073). On the other hand, the -1031T/-863C/-857C/-308G/-238G TNF promoter haplotype was associated with death, with a higher frequency in T-ALL patients who died (p = 0.022). No haplotype was associated with leukocyte count at diagnosis. **Discussion:** The lack of association of the five TNF polymorphic sites with disease susceptibility suggests that these variations are not an important factor in the risk of developing T-ALL. Regarding the association of -1031T/-863C/-857C/-308G/-238G TNF promoter haplotype with death, the alleles encompassing this TNF haplotype have been related to a lower TNF promoter activity and reduced TNF protein production. This could explain the observed association with death, since TNF exerts an important role in anti-tumoral response, with cytotoxic activity. Nevertheless, TNF promoter variants seem to individually exert a small effect on death risk and hypercellularity. **Conclusion:** The -1031T/-863C/-857C/-308G/-238G TNF promoter haplotype is associated with death in childhood T-ALL.

416 ESTUDO DOS EFEITOS *IN VITRO* E *IN VIVO* DA CURCUMINA EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Coelho HA, Vieira KP, Santos I, Prax MCA, Saad STO

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

A curcumina, extraída do açafrão-da-terra – planta de extrema relevância fitoterápica –, tem sido amplamente pesquisada, já tendo sido descrito efeitos positivos na redução do desenvolvimento de tumores sólidos, principalmente. A leucemia mieloide aguda é um processo hematológico agressivo, em que seu desenvolvimento e progressão envolvem a desregulação do processo de apoptose celular. **Objetivo:** Avaliar os efeitos da curcumina *in vitro* e *in vivo* em modelo tumoral xenográfico. **Material e métodos:** A viabilidade celular da linhagem U937 foi determinada pelo método do MTT, e a apoptose por citometria de fluxo, pela marcação com iodeto de propídeo (PI) e AnexinaV – FITC. Os estudos *in vivo* foram realizados em modelo xenográfico com tumor subcutâneo com a linhagem leucêmica U937. **Resultados:** Os testes *in vitro* evidenciaram que o tratamento com curcumina induz apoptose para as concentrações testadas e que a porcentagem da mesma é dose dependente, sendo de 27,18 ± 5% para 15 uM, 45,04 ± 3,2% para 20 uM e 85,4 ± 4,3% para 25 uM de curcumina. Os ensaios *in vivo* evidenciaram que a curcumina inibe o crescimento tumoral. O grupo tratado (dose de curcumina: 100 mg/kg de peso corporal, intraperitoneal, em dias alternados) apresentou uma redução tumoral de 43,7% comparado ao grupo controle. **Discussão:** Os resultados corroboram resultados previamente descritos pela literatura, confirmando que, além do potencial antineoplásico para tumores sólidos, a curcumina possui potencial no tratamento de neoplasias derivadas de linhagens hematopoiéticas. **Conclusão:** A curcumina, nas doses testadas, induz apoptose. *In vivo*, o composto inibe o crescimento tumoral, o que pode ser evidenciado pela redução da expansão tumoral em modelos xenográficos de camundongos NOD/SCID. Mais estudos, no entanto, são necessários para elucidar os mecanismos moleculares envolvidos no processo de supressão tumoral mediado pela curcumina.

417 THE ANTITUMOR EFFECT OF BETA-GLUCANS IN AQUEOUS EXTRACT FROM CAMELLIA SINENSIS IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA CELL LINES

Bonafé GA[a], Santos JSD[a], Pinheiro NB[a], Silva SEM[b], Carvalho PO[c], Ortega MM[a]

[a] *Laboratório de Biologia Celular e Molecular de Tumores e Compostos Bioativos, Program de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brazil*
[b] *SEMS Biofarmacêutica Ltda, Lindóia, SP, Brazil*
[c] *Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa, Program de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brazil*

Aim: The aim of the study was to investigate the antitumor effects of Biovit Bioglucan® (-GLU) (SEMS) on HL60 and NB4 acute promyelocytic leukemia (APL) cell lines. **Material and methods:** Ultraperformance liquid chromatography-Mass Spectrometry (MS) was used to quantify the compounds of -GLU. Different concentrations of -GLU were used to determinate the cytotoxic effect by MTT assay. The CI50 was used for all further assays. The effect of -GLU on proliferation of APL cell lines was measured by trypan blue exclusion test. Cellular apoptosis was detected and quantified by DNA fragmentation and real-time polymerase chain reaction (qPCR) for BAX, BCL2 and PARP1. In addition, cytospin and qPCR for PLSCR1 differentiation gene evaluated the potential of -GLU on stimulation of the APL cells' differentiation. **Results:** Ten milliliters of -GLU presented 0.5 g carbohydrates (5% -glucans 1.3 – 1.6) derived from yeast Saccharomyces cerevisiae, 0.2 mg sodium, and 0.3% extract of Camellia sinensis, which contained a mixture of 1,165 µg/mL of flavonoids catechin and epicatechin gallate. MTT assay demonstrated that the survival rate of HL60 and NB4 cells significantly decreased in a time- and dose-dependent manner after -GLU exposure. Also, the proliferation test demonstrated an antiproliferative effect of -GLU on APL cell lines ($p < 0.05$). DNA fragmentation showed higher apoptotic ratio in -GLU-treated cells when compared with untreated cell lines ($p < 0.05$). HL60 cells treated with -GLU resulted in decreased BCL2 anti-apoptotic expression level

[1.12 vs. 0.50 arbitrary units (AUs), p = 0.14] and increased BAX pro-apoptotic expression level (1.15 vs. 2.48 AUs, p = 0.18) after 72h of exposure, confirming the DNA fragmentation assay. NB4 cells treated with -GLU resulted in no difference in BCL2 expression level (1.07 vs. 1.12 AUs, p = 0.90) and significantly increased BAX expression level (1.11 vs. 2.75 AUs, p = 0.03) after 96h of exposure. For both treated cells PARP1 level presented as overexpressed in treated cells (1.12 vs. 4.00 AUs, p = 0.08; 1.14 vs. 4.31 AUs, p = 0.06) after 72h and 96h of treatments, respectively. A discrete induction of promyelocytic cell differentiation in monocytic cells and macrophages was observed by cytospin and confirmed by overexpression of PLSCR1 gene in both -GLU treated cells (1.14 vs. 10.70 AUs, p = 0.02; 1.40 vs. 2.73 AUs, p = 0.48) after 72h and 96h of exposure, respectively. **Discussion:** Efforts have been devoted to identifying natural agents having differentiation capability and being devoid of general toxicities as anti-leukemia agents. In the present study -glucans were evaluated in aqueous extract from Camellia sinensis containing catechins, which induced breast cancer cell apoptosis by suppressing the expression of anti-apoptotic BCL2. **Conclusion:** Our findings suggest that -GLU has anti-tumor effects on APL cell lines, stimulating apoptosis, inhibiting cell proliferation, and stimulating cell differentiation. This study may shed a light on identifying a natural chemotherapeutic agent for APL.

Financial Support: CNPq/CAPES/FAPESP.
Keywords: Acute Promyelocytic Leukemia (APL); Biovit Bioglucan® (-GLU); antitumor effect.

418 NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS: DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DESTA RARA E AGRESSIVA MALIGNIDADE HEMATOLÓGICA SEM TERAPIA PADRÃO DE TRATAMENTO – RELATO DE CASO

Chaves MA, Emídio RE, Dutra MM, Lousada NAH

Serviço de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia do Hospital Luxemburgo - Instituto Mário Penna, Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: Compreender as abordagens clínica e laboratorial para diagnóstico diferencial de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas. **Material e métodos/Relato de caso**: Paciente do sexo masculino, 73 anos, com perda ponderal maior do que 10% do peso corporal nos últimos 6 meses, linfonodomegalias cervicais posteriores, submandibulares, submentoniana, axilares e inguinais, com as maiores medindo 5,5 cm, hepatoesplenomegalia palpável e lesões cutâneas caracterizadas por placas e nódulos eritemato-violáceos distribuídos em tronco. O hemograma evidenciou anemia, plaquetopenia e leucocitose às custas de 93% de células de médio a grande tamanho, alta relação núcleo-citoplasma, núcleo com cromatina frouxa, às vezes indentado, com esboço de nucléolo e citoplasma basofílico. Feito diagnóstico por imunofenotipagem de sangue periférico e iniciado pré-fase com prednisona 40 mg/m²/dia, com remissão hematológica completa em 5 dias, involução das lesões de pele e redução das linfonodomegalias. **Resultados**: A biópsia de linfonodo revelou infiltrado difuso por células de pequeno a médio tamanho, com núcleos pleomórficos e hipercromáticos, com nucléolos evidentes e frequentes figuras de mitose. A imuno-histoquímica de linfonodo mostrou positividade para CD56, CD4, BCL2, CD43, negatividade para CD20, CD3, ciclina D1, CD10, CD8, S-100, CD1a, CD30 e CD68; não foi testado CD123. A imunofenotipagem de sangue periférico evidenciou 70,8% de blastos com positividade para CD56, CD4, CD2, CD7, CD33, CD43, CD45, CD71, CD117, CD123 e HLA-DR, negatividade para CD1a, cCD3, sCD3, CD5, CD8, CD34, CD10, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD16, CD19, CD22, CD25, CD36, CD38, CD45RA, CD64, MPO, TdT, TCR alfa-beta e gama-delta. **Discussão**: A neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas é uma neoplasia mieloide rara, sem tratamento padrão estabelecido. Acomete mais comumente pacientes idosos do sexo masculino. Cerca de 10% dos pacientes apresentam disseminação leucêmica desde o início da doença, concomitantemente com lesões cutâneas. Entretanto, cerca de 90% dos pacientes apresentam manifestações cutâneas diversas com ou sem lesões extracutâneas (medula óssea, linfonodos, baço ou outros órgãos) antes da disseminação leucêmica. Devido a sua ambiguidade clínica, diferenciar de outras lesões cutâneas é um desafio. Desta forma, o diagnóstico é feito pelo fenótipo positivo para CD4, CD56, CD123, HLA-DR e negativo para marcadores específicos de linhagem mieloide (MPO, CD64, CD14), linfoide B (CD19, CD20), linfoide T (CD3 de superfície e citoplasmático) e de células NK (CD16, CD57). Regimes de quimioterapia para leucemia mieloide aguda, leucemia linfoide aguda e síndrome mielodisplásica são usados para tratamento. A recaída é frequente e a sobrevida global é baixa. O transplante alogênico oferece uma chance de remissão prolongada e possível cura para pacientes elegíveis. Terapias novas com conjugação de toxina da difteria com a interleucina-3, comumente superexpressadas nessa e em outras malignidades mieloides agressivas, têm se mostrado promissoras em estudos clínicos em andamento. **Conclusão**: A apresentação clínica da neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas pode ser facilmente confundida com outras etiologias. Desta forma, destaca a importância do diagnóstico diferencial por imunofenotipagem para evitar diagnóstico de leucemia aguda de linhagem ambígua.

419 NECROSE DE MEDULA ÓSSEA SECUNDÁRIA A LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

Nogueira JH, Garibaldi PMM, Silva LT, Cortopassi GM, Costa VEF, Pereira LKR, Martins MMC, Souza GCO, Pontes LLF, Simões BP

Divisão de Hematologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A necrose de medula óssea (NMO) é uma entidade clínica rara associada a diferentes diagnósticos, incluindo as doenças malignas, sendo as neoplasias hematológicas as causas mais comuns. No contexto da leucemia aguda, a NMO corresponde a um achado clínico-patológico incomum e está associada a um prognóstico adverso. O diagnóstico de NMO é realizado por meio da biópsia de medula óssea com achado histológico de necrose do tecido mieloide e estroma medular sem que haja envolvimento do osso cortical. Apresentam alterações clínico-laboratoriais inespecíficas como dor óssea, febre, citopenias com reação leucoeritroblástica, coagulopatia e elevação de transaminases e desidrogenase láctica (DHL). O tratamento se resume a abordagem da etiologia primária, podendo haver regeneração histológica após intervenção. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 54 anos, previamente hígida, com história de uma semana de febre associada a lombalgia e achado laboratorial de bicitopenia. Na admissão apresentava astenia, febre e dor óssea difusa. Exames laboratoriais demonstraram hemograma com achado de pancitopenia: Hb: 4,5 g/dL, Ht: 13%, VCM: 85 fL, Gb: 2000/uL, Neutrófilos: 200/uL, Linfócitos: 1300/uL, Plaquetas: 4000/uL; TGP: 953U/L e TGO: 2569U/L e DHL: 9488U/L. Hematoscopia do sangue periférico demonstrava reação leucoeritroblástica com 23 eritroblastos/100 células nucleadas e 11% de blastos. Feita punção da medula óssea sem sucesso, seguida de biópsia, que demonstrou extensa necrose de medula óssea sem componente viável para análise morfológica. Paciente recebeu suporte clínico-transfusional e foi realizada investigação para neoplasias sólidas, com exames complementares sem alterações. Prosseguiu-se então estudo ósseo com ressonância magnética que demonstrou extensas lesões confluentes em esqueleto axial poupando a proeminência sacral a qual foi submetida à biópsia percutânea guiada para novo estudo da medula óssea. Através dessa amostra foi possível demonstrar histopatologicamente a presença de linfoma/leucemia linfoblástica aguda com imunofenótipo compatível com leucemia linfoblástica aguda (LLA) B comum (CD19+, CD20+, CD10+, HLA-DR +). **Discussão:** A LLA em pacientes adultos ainda representa um desafio para o tratamento e comumente têm mau prognóstico. Pequenos estudos clínicos demonstram que a necrose tem discreto predomínio em casos de leucemias linfoblásticas, apresentando-se como marcador adverso com menores taxas de sobrevida global e remissão completa. A fisiopatologia da NMO ainda é pouco compreendida. Embora a falência microcirculatória associada à hipoxemia seja um evento crítico, ainda não há completa definição quanto ao papel de mediadores inflamatórios e vasoconstrictores presentes no microambiente medular. **Conclusão:** Relatamos um caso de LLA B com achado clínico-patológico incomum, aumentando os desafios diagnósticos durante avaliação inicial, sendo necessária suspeição clínica e diferentes métodos laboratoriais e de imagem para definição diagnóstica da causa primária da NMO. Atualmente, a paciente realiza tratamento quimioterápico conforme protocolo institucional, sem perspectiva para consolidação com transplante de medula óssea alogênico, mantendo funcionalidade basal e com baixa demanda transfusional. Embora saibamos que a NMO está associada a pior prognóstico no contexto da LLA são necessários maiores estudos para melhor elucidar as respostas clínicas e histológicas frente às diferentes condutas terapêuticas.

420 ANÁLISE DA TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR LEUCEMIAS INFANTOJUVENIS NO BRASIL NO PERÍODO DE 2000 ATÉ 2015

Barbosa SM[a], Bezerra MB[b], Reboucas TO[a], Albuquerque LM[a], Kaufman J[a]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

A leucemia é o tipo de neoplasia mais comum em crianças e adolescentes. Apesar das inúmeras lacunas apresentadas pelo Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), este ainda é a principal fonte de dados para pesquisas epidemiológicas. No Brasil, estudos acerca da mortalidade por neoplasias hematológicas nessa população específica ainda tem sido pouco abordados. Objetivou-se, portanto, avaliar a tendência de mortalidade de leucemia infantojuvenil no Brasil no período de 2000 a 2015. Estudo do tipo estudo ecológico, retrospectivo, de séries temporais baseado em dados secundários. O grupo populacional do estudo são indivíduos de zero a 20 anos com algum tipo de leucemia. A categorização utilizada baseia-se na International Classification of Diseases, 10ª revisão (CID-10). A coleta ocorreu no mês de setembro de 2017 e incluiu os casos de morte por leucemia registrados no SIM. Os dados populacionais foram obtidos no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), disponíveis com base nos Censos Nacionais de População (2000 e 2010) e nas estimativas de população para os anos intercensitários (2001-2009 e 2011-2015). Utilizou-se também o software Stata versão 11.2, o software ArcGIS versão 9.3 e o software TerraView versão 4.2.2 para a realização da distribuição espacial dos casos. Percebeu-se nos resultados uma predominância do coeficiente de mortalidade no sexo masculino no período de análise do estudo; um decréscimo significativo do coeficiente de mortalidade na raça amarela, com um concomitante aumento nas raças branca e parda nos últimos anos observados. Quanto à estratificação por região foi notória a elevação no número de casos nas regiões Norte, Sudeste e Centro-Oeste de 2014 a 2015, diferentemente do que ocorria nos anos anteriores. A região Sul foi a que apresentou maiores reduções no coeficiente geral de mortalidade. A distribuição espacial permitiu uma melhor visualização desta ocorrência no país. O estudo mostra-se relevante, pois permite uma avaliação da situação de saúde da população estudada, possibilitando a criação de estratégias de promoção à saúde e prevenção de danos que vão de encontro à melhoria da assistência à saúde de crianças e adolescentes com leucemia no país.

421 MIOSITE INDUZIDA POR ÁCIDO ALL-TRANS RETINOICO DURANTE TRATAMENTO DE PACIENTE COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Barbosa LGR, Mattos ER, Gallucci MC, Nascimento MCAD, Garcia MM, Amaru MKG, Arca GL, Santos JS, Silva DCV, Higashi M

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de miosite induzida por Ácido ALL-Trans Retinoico (ATRA) durante o tratamento de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), com descrição dos aspectos clínicos para avaliar a importância do diagnóstico precoce e de efeitos colaterais raros relacionados ao tratamento. **Material e métodos**: Relato de caso por meio de coleta de dados do prontuário de paciente atendido e acompanhado no Hospital Amaral. **Resultados**: Paciente com 37 anos, masculino, previamente hígido, atendido no Hospital Amaral Carvalho (Jaú-SP) em janeiro de 2015 com história de pancitopenia a esclarecer. Após avaliação inicial, foi realizado diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda; imunofenotipagem com fenótipo compatível com LPA com 69,82% de blastos. Demais exames realizados a seguir demonstraram presença da translocação (15;17) e pesquisa do PML-RARa positivo. Iniciado em 16/01/15 tratamento com ATRA 45 mg/m^2/dia em duas doses e em 19/01/15 iniciado antraciclina (Idarrubicina 12 mg/m^2) nos dias 2, 4, 6 e 8. Evoluiu no dia 17 da indução com quadro de febre 38ºC, intensa dor em membros inferiores, com limitação para deambulação, principalmente em região de panturrilhas, associado a edema até as coxas, mas sem empastamento. Exames complementares demonstrando ultrassom doppler de membros inferiores negativo para sinais de trombose venosa profunda, rastreio infeccioso não demonstrou sinais de processo infeccioso, pulmonar, gastrointestinal ou urinário e dosagem de creatinofosfoquinase (CPK) foi de 744 IU/L, tendo sido aventada a hipótese de miosite por ATRA. Paciente foi internado, suspenso ATRA e iniciada corticoterapia – Dexametasona 10 mg/dia, evoluindo com importante melhora clínica e laboratorial com redução de CPK já em 13/02 para 337 IU/L, e 15 dias após para 80 IU/L. Nesse período, após estabilização, foi reintroduzido ATRA para continuidade do tratamento, sem novas intercorrências. **Discussão**: Antes do advento da atual terapia com uso do ATRA associada à quimioterapia, a LPA era associada a altas taxas de mortalidade, contudo, com a mudança na terapia, alcançou-se alta taxa de remissão completa (acima de 80% nos pacientes que sobrevivem a indução). Toxicidades devido ao ATRA são geralmente menos intensas e raramente requerem uma alteração no tratamento. No entanto, existem duas complicações graves e específicas que podem resultar do tratamento ATRA, como a síndrome de diferenciação e hiperleucocitose. Outros eventos mais raros associados ao uso do ATRA, descritos como presentes em menos de 1% dos casos, inclui a miosite, trombose arterial e venosa, síndrome de Sweet, eritema nodoso, trombocitemia, dentre outros. **Conclusão**: É inequívoca a importância do ATRA para o tratamento da LPA, cujo uso foi determinante para importante mudança de mortalidade e ganho na sobrevida global. Entretanto, é importante conhecer os aspectos farmacológicos e efeitos colaterais do tratamento, tanto os comuns quanto os raros. Uma vez que a avaliação clínica de um novo sintoma durante o tratamento quimioterápico pode estar diretamente relacionado ao uso da droga ou pode ser manifestação de um quadro patológico novo, é importante avaliar e excluir os diagnósticos diferenciais para, assim que identificado o quadro atual, seja instituído o tratamento adequado para evitar o prejuízo do paciente ou atraso na terapêutica.

422 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PHILADELPHIA POSITIVO: RELATO DE CASO

Lanza LB[a], Souza IEDSS[a], Costa MP[a], Peniche FF[a], Datoguia TDS[a], Neto EB[a,b], Nicolau JE[a,b]

[a] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Santos, Santos, SP, Brasil*
[b] *Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, SP, Brasil*

Introdução: Leucemia refere-se à proliferação clonal neoplásica de células hematopoiéticas na medula óssea, com possível liberação das mesmas ao sangue periférico e infiltração em diversos órgãos, sobretudo baço e linfonodos. De acordo com a linhagem celular da hematopoiese envolvida e com o grau de maturidade das células, recebe uma denominação. A forma aguda das leucemias associa-se a intensa replicação neoplásica e bloqueio da maturação celular, sendo que subclassificações da doença são feitas de acordo com o estágio de maturação afetado. As Leucemias Mieloides representam um espectro dessa doença, decorrendo do acometimento dessa linhagem celular. No caso da Leucemia Mieloide Crônica (LMC), é classicamente caracterizada pela presença do cromossomo Philadephia (Ph), como resultado da translocação dos braços longos dos cromossomos 9 e 22, responsáveis por gerar a proteína BCR-ABL, associada à gênese da doença, e se apresenta de forma trifásica: crônica, acelerada e fase blástica. No caso da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), que mais comumente acomente adultos acima de 60 anos do sexo masculino, é raro o achado do cromossomo Ph. **Objetivo:** Relatar o caso de paciente com quadro compatível com LMA e achados genéticos incomuns nessa condição. **Caso clínico:** Paciente do sexo feminino, de 37 anos, procedente de Santos (SP), com quadro de astenia, palidez e fadiga às atividades com um mês de duração. Negava febre e sintomas em diversos aparelhos, bem como tabagismo, uso de medicações e qualquer antecedente mórbido. Ao exame físico, como achados pertinentes, apresentava-se descorada 2+/4+, ausência de hepatoesplenomegalia, linfadenomegalias e alterações cutâneas. Hemograma admissional com Hb 10,05, Leucometria 13.100, sendo 7% de neutrófilos segmentados, 1% de bastões, 29% de linfócitos, 63% de blastos e Plaquetometria 81.000, com aspirado de medula óssea confirmando achados. Sorologias para HIV e HTLV-1 negativas. Através de análise imunofenotipagem, dado diagnóstico de LMA com diferenciação mínima (M0). A citogenética mostra 46 XX, t(9;22)/48XX [2], +8, t(9;22), +19[28] e BCR-ABL P210 positivo em altos títulos e P190 negativo. O PCR para FLT3/ITD mostrava ausência de mutação. **Discussão e conclusão:** A LMA Ph positiva é uma entidade rara e considerada uma doença agressiva, mesmo com o tratamento com quimioterapia e inibidores de tirosina-quinase (ITK) e, por esta razão, o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) está indicado em primeira remissão.

Nos casos de hiperexpressão da proteína p210 pelo rearranjo BCR-ABL, não é fácil a diferenciação laboratorial da LMC em fase blástica por conta dos rearranjos que a codificam, diferentemente do que ocorre no caso da expressão da p190, que identifica uma LMA verdadeira. Porém, dada a ausência no caso descrito, ao diagnóstico, de esplenomegalia e leucocitose acentuada que indicasse fase blástica de LMC e, ainda, presença cariótipo complexo, achados compatíveis com LMA já descrita na literatura, a mesma foi conduzida de tal maneira, recebendo quimioterapia de indução com IDA + ARA-C e 3 ciclos de consolidação com ARA-C HD em altas doses. Atualmente encontra-se em remissão hematológica e queda da relação BCR-ABL e aguarda a realização de TCTH Alogênico. Tais achados ainda salientam a necessidade da disponibilidade de métodos citogenéticos, bem como de seu aprimoramento, com o objetivo de amplificar o acesso da população a diagnóstico precoce e correto manejo da doença.

423 A IMPORTÂNCIA DA PESQUISA DE GENES DE FUSÃO RUNX1-RUNX1T1 E CBFB-MYH11 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DIAGNOSTICADOS NO HC-UFMG

Martins NNN[a], Nogueira FL[a], Goncalves MLP[a], Murao M[a], Xavier SG[b], Glória ABF[a], Fagundes EM[a]

[a] *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: As alterações citogenéticas são consideradas o fator prognóstico mais importante no tratamento da leucemia mieloide aguda (LMA) há mais de 30 anos. Falhas de análises de cariótipos por banda G podem ser causadas por fatores como baixa taxa de proliferação das células leucêmicas, número insuficiente de metáfases, redução da viabilidade e da vitalidade celular, morfologia de difícil avaliação, dentre outros. As alterações citogenéticas podem ser diagnosticadas pela pesquisa de rearranjos moleculares, por técnica de RT-PCR (reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa). Por exemplo, alterações citogenéticas de bom prognóstico como a t (8;21) pode ser pesquisada pelo rearranjo RUNX1-RUNX1T1 e a inv(16) ou t(16;16) pelo CBFB-MYH11. Tanto a inv(16) ou t(16;16) apresentam limitações de detecção pelas técnicas de citogenética convencional e casos de alterações crípticas são comuns. **Objetivos:** Avaliar a porcentagem de não obtenção de metáfases para análise de cariótipo em banda G nos casos de LMA nos últimos 5 anos no Hospital das Clínicas da UFMG e o percentual de casos de mudança de classificação de risco dos casos de LMA de novo não promielocíticas, com a realização da pesquisa molecular para os genes de fusão RUNX1–RUNX1T1 e CBFBETA-MYH11. **Materiais e métodos:** Revisaram-se, retrospectivamente, os registros de citogenética por bandas G e pesquisa por PCR dos genes de fusão RUNX1-RUNX1T1/ CBFB-MYH11 dos pacientes diagnosticados com LMA não M3 entre 2012 e 2017 no HC-UFMG. Foram excluídos leucemias bifenotípicas, secundárias, diagnósticos realizados em outra instituição ou realizados por sangue periférico. **Resultados:** Dos 59 casos analisados, 36% apresentavam cariótipo normal, em 32% não foram obtidas metáfases para análise, 7% apresentavam t(8;21), 8% apresentavam inv(16) ou t(16;16), 15% apresentavam outras alterações cariotípicas. Ao todo, 3% dos pacientes não possuíam avaliação citogenética, mas apresentavam resultados de biologia molecular. Sobre a pesquisa dos genes de fusão obtiveram-se 8% de positividade para RUNX1–RUNX1T1, 56% de negatividade e 32% dos pacientes não foram avaliados. Se considerarmos apenas os casos avaliados, 13% foram positivos para o gene. Esses resultados mostram que em um caso dois quarenta analisados foi encontrada tal alteração, apesar do insucesso na análise cromossômica. Em relação ao CBFBETA-MYH11, 12% dos casos foram positivos, 63% negativos e 25% não avaliados. Dentre os avaliados, a positividade foi de 16%, ou seja, dois em quarenta e quatro casos tiveram classificação modificada: um com cariótipo normal e outro por não obtenção de metáfases para análise. **Discussão e conclusão:** A falta de disponibilidade de resultados na citogenética é um grande fator limitador, seja na avaliação prognóstica seja na indicação de terapêutica nos pacientes com LMA. A proporção de falha de analise de cariótipos no HC-UFMG, considerando as LMAs de novo, foi maior que a relatada na literatura. A estratificação de risco de recidiva foi modificada pela pesquisa dos genes de fusão em alguns pacientes. Nestes casos, a tal alteração não estava presente à citogenética por falta de metáfases para análise ou por alterações crípticas do cariótipo. Demonstrou-se, portanto, que a pesquisa de rearranjos para os genes de fusão CBFB-MYH11 e RUNX1-RUNX1T1 são essenciais na nossa instituição.

424 ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE AMPHIREGULIN NA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Almeida LY, Pereira-Martins DA, Weinhauser I, Rojas CAO, Nascimento DCB, Wagatsuma VMD, Nascimento MCD, Mendoza SES, Filho JCFA, Rego EM

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Amphiregulin (AREG) é um distinto ligante do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) por possuir a propriedade bifuncional de induzir estímulos mitogênicos e também antiproliferativos, dependendo do tipo celular com o qual interage, sendo expresso por células epiteliais, mesenquimais e imunes. Em condições normais, esse fator é responsável pela regulação de vários processos fisiológicos, incluindo o desenvolvimento da glândula mamária, reparo de feridas e restauração do tecido após infecções. A expressão elevada de AREG em soro e tecido foi associada a pior prognóstico, maior taxa de metástase e resistência a quimioterápicos em vários tipos de câncer. Dentre as neoplasias hematológicas, um estudo demonstrou que AREG é superexpresso em células primárias de mieloma múltiplo em relação aos plasmócitos normais e, além disso, o produto deste gene capaz de promover o crescimento de células primárias do estroma da medula óssea. Há somente um estudo que avalia a expressão de AREG em células mononucleares isoladas do sangue periférico de 18 pacientes com diferentes subtipos de leucemia mieloide aguda (LMA), não incluindo a leucemia promielocítica aguda (LPA), e observa que esse gene é expresso em baixas quantidades quando comparado aos doadores saudáveis. Dados do The Cancer Genome Atlas (TCGA) demonstram que, em uma coorte de 158 pacientes com LMA, altos níveis de expressão de AREG relacionam-se com menor sobrevida global (p = 0,025). Diante disso, com intuito de avaliar o perfil de AREG na LPA, nós analisamos a sua expressão em 24 amostras de células mononucleares isoladas do aspirado de medula óssea de pacientes com LPA por PCR quantitativo, e quantificamos o seu produto proteico por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA) em 17 amostras de plasma de medula óssea de pacientes com LPA e de 20 dadores saudáveis. Adicionalmente, avaliamos a presença de Areg por meio de ELISA no soro de medula óssea de camundongos selvagens previamente irradiados (700cGys) e transplantados com células leucêmicas de camundongos transgênicos hCG-PML/RARA (n = 11), os quais desenvolvem uma doença que simula a LPA humana, ou células de medula óssea normal (n = 7). Nossos resultados mostram que todos os pacientes com LPA avaliados expressaram AREG. Já a proteína AREG foi detectada no plasma de 5/17 pacientes com LPA e estava ausente nas amostras de pacientes saudáveis. Dentre as 5 amostras de plasma positivas para AREG, 4 apresentaram uma concentração média de 120 pg/mL e uma delas mostrou um valor acima de 1000 pg/mL. No entanto, no modelo de transplante murino de LPA, Areg não foi detectado em nenhuma das amostras de soro. Diferenças na expressão de AREG entre a LPA humana e murina podem ser decorrentes do perfil da doença em cada espécie ou pela irradiação prévia da medula óssea dos camundongos. Estudos pré-clínicos adicionais são necessários para avaliar a importância clínica de AREG no contexto da LPA, bem como averiguar quais as células que produzem e respondem aos estímulos desse fator no microambiente da medula óssea.

425 LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EARLY-T: RELATO DE CASO, DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO MAIS RESERVADO

Silva NAHL[a], Emídio RE[a], Chaves MA[a], Dutra MM[a], Avelar DMV[b], Neto NN[c]

[a] *Serviço de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia do Hospital Luxemburgo - Instituto Mário Penna, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Laboratório São Paulo e Clínica Hematológica, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Instituto Mário Penna - Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivos: Relatar sobre um subtipo pouco incidente de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) T, a LLA early-T, com imunofenotipagem e evo-

lução pouco usuais. **Material e métodos:** Relato de caso de paciente de 59 anos, com histórico de pancreatite aguda etanólica em 2009 e ex-tabagista (47 anos/maço), admitido em serviço de Hematologia de Belo Horizonte em maio de 2018 devido à adenomegalia cervical associada a nodulações hiperemiadas, indolores e não pruriginosas disseminadas. Nega febre, perda ponderal ou sudorese noturna. Sorologias virais negativas. Hemograma da admissão: Hb 7,5 // VCM 93 // HCM 31,2 // GL 19070 (191S, 1% Eo, 1278L, 15% linfócitos reativos, 15% outros). Hematoscopia: presença de 15% de blastos com polimorfismo com nucléolos evidentes, cromatina frouxa e citoplasma escasso em toda a lâmina. **Resultados:** Submetido a mielograma, que evidenciou 82% de blastos de difícil caracterização. Imunofenotipagem: CD45 positivo (pos) fraco a moderado; TdT, CD34 e CD38 pos; HLA-DR negativo (neg); CD10, CD20, CD19, CD22 neg; CD79a pos; cCD3, CD5 e CD7 pos; CD1a, CD2, sCD3, CD4, CD8 e TCRs neg; CD11B, CD11C, CD 117 pos; CD56 pos. Ecocardiograma com FEVE 62%, sem alterações significativas. Realizada biópsia de pele, cujo anatomopatológico mostrou "múltiplas áreas com infiltrado de células com citoplasma claro e núcleos relativamente monomórficos, com nucléolos, em filas que dissecam as fibras colágenas ou em acúmulos na derme profunda e no tecido adiposo subcutâneo. A epiderme é normal". Imuno-histoquímica: CD20 e CD5 negativo; CD3 e CD34 positivos; MPO-7 e lisozima focalmente positivos; PAX5 e TdT positivo em raras células; e Ki67 de 80%, podendo corresponder a infiltração leucêmica cutânea de linhagem ambígua, porém, o ideal, nessas circunstâncias, é a estreita correlação com os achados hematológicos, incluindo imunofenótipo da citometria de fluxo. Feita pré-fase com prednisona 60 mg/m² e fase I da indução com a associção de vincristina e doxorrubicina (DOP), além de quimioterapia intratecal (MADIT). Paciente intercorreu com infiltração de sistema nervoso central, herpes oral, dois episódios de neutropenia febril, mucosite, aspergilose pulmonar confirmada microbiologicamente e candidemia, falecendo. **Discussão:** LLA T é uma desordem maligna clonal de células imaturas da linhagem T, com altas taxas de falha de indução de remissão. A LLA precursora early-T é um subtipo de alto risco, cursando com CD1a e CD8 negativos, CD5 positivo fraco e no mínimo um dos seguintes marcadores positivo: CD34, HLA-DR, CD117, CD13, CD33, CD11b ou CD65. A apresentação clínica é semelhante, porém com menor global de leucócitos, menor proporção de massa mediastinal e em indivíduos mais velhos. O prognóstico é pior, com pacientes resistentes a corticoide e quimioterapia, além de maior positividade de doença residual mínima pós-indução. **Conclusão**: A LLA early-T corresponde a uma doença com imunofenotipagem peculiar e pior evolução clínica, o que demonstra a importância do diagnóstico precoce e do seguimento adequado.

426 FLT3/ITD: IMPORTÂNCIA DA CARGA ALÉLICA E RAZÃO DE SINAL EM PACIENTES COM PRESENÇA DE MUTAÇÃO FLT3/ITD

Melo JS, Nozawa L, Pereira DCS, Fornari ARDS, Chauffaille MLLF

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma doença heterogênea para a qual o perfil genético dita o desenlace clínico. A pesquisa de alterações cromossômicas e moleculares é mandatória para o diagnóstico e prognóstico. Conforme as alterações citogenéticas detectadas pelo cariótipo, os casos são estratificados para risco favorável, intermediário e desfavorável, com diferentes taxas de resposta a tratamento e sobrevida. Casos com cariótipo normal são considerados como de risco intermediário, mas devem ser submetidos à pesquisa de mutações nos genes NPM1, CEBP e FLT3, pois, em conformidade com os achados, podem ter seu risco melhorado ou piorado. O gene FMS-like tyrosine quinase 3 (FLT3) codifica um receptor tirosinoquinase expresso em células precursoras. Mutações neste gene resultam na desregulação da proliferação mieloide e associam-se a maior risco de recaída e sobrevida global encurtada, por isso casos com mutação no gene FLT3 (FLT3mut) devem ser submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) tão logo alcancem a remissão. Entretanto, o risco de recaída pós TCTH ainda é alto. Casos com CEBP (bialélico) e NPM1 mutados são, ao contrário, considerados como de baixo risco. A principal mutação no FLT3 é a duplicação interna em tandem (ITD) e tal duplicação varia em tamanho, carga alélica e razão de sinal do pico mutado, desfavorecendo ainda mais o prognóstico quando o tamanho é grande e a carga é elevada. Nesse contexto, é importante saber qual a frequência e características dos casos de LMA com FLT3 ITD em nosso meio. **Objetivo:** Avaliar o tamanho e a variação de carga alélica em pacientes com LMA com presença FLT3 /ITD e comparar com a presença de NPM1 e CEBP. **Materiais e métodos:** Foi realizado um levantamento dos resultados de FLT3 /ITD no Grupo Fleury, no período de janeiro de 2018 a julho de 2018. **Resultados:** Foram analisadas 112 amostras e foi verificada a presença de mutação FLT3 /ITD em 21 delas, sendo 10 pacientes do sexo masculino e 11 do sexo feminino. Em 14 pacientes, a presença da mutação foi detectada por meio de metodologia qualitativa, e em 7 por meio de metodologia quantitativa, sendo possível a definição da carga alélica (variação entre 4,38 a 66,03%) e razão de sinal (com variação de 0,05 a 1,94). Dos pacientes negativos, 2 tinham CEBP bialélico e 4 tinham NPM1. A idade mediana dos pacientes sem a mutação FLT3 foi de 55 anos, enquanto para os pacientes mutados para FLT3 (FLT3mut) foi de 48,5 anos, com uma mediana de carga alélica de 34,01% e razão de sinal 0,21. **Discussão e conclusão:** Segundo a literatura, o FLT3 /ITD quantitativo correlacionado a outros genes é de extrema importância diagnóstica, sendo possível determinar um quadro favorável para o paciente quando há uma mutação no gene NPM1, sem mutação no FLT3 / ITD, ou até mesmo uma mutação ITD^{low} com mutação bialélica no gene CEBP. Estes dados direcionam para uma estratificação de prognóstico adequada e tratamento eficaz. Na presente casuística, não se observou caso com baixa carga alélica do FLT3. É interessante notar que a idade mediana dos casos FLT3mut foi menor que a dos não mutados, salientando a existência de um grupo de pacientes mais jovens que precisam ser identificados para ter o desenho do tratamento adequadamente estabelecido.

427 MUTMIELO – PAINEL DE MUTAÇÕES DE NEOPLASIAS MIELOIDES

Rodrigues JNM, Mônaco CM, Yurie VN, Freitas VG, Sacramento PRD, Chauffaille ML

Grupo Fleury, Brasil

Nos últimos anos, técnicas genômicas permitiram a identificação de muitos genes mutantes importantes na patogênese da leucemia mieloide aguda (LMA) e neoplasias mieloides (NM). Esses genes mutados são marcadores de prognóstico da LMA e podem auxiliar na seleção da melhor terapia. A LMA é um tipo de neoplasia que pode acometer qualquer idade, mas aumenta acima de 65 anos. A LMA geralmente é *de novo*, podendo ser secundária a quimioterapia ou radioterapia para outra neoplasia prévia; ou então pode ser a fase final transformada de síndromes mielodisplásicas ou de NM crônicas. Hoje, cerca de 10% são tidas como lesão germinativa. Com o avanço nas técnicas de sequenciamento de nova geração, é possível detectar as lesões genéticas que desencadeiam a doença (driver) e outras que se sobrepõem. **Objetivo:** Analisar variantes em múltiplos genes associados a LMA, síndromes mielodisplásicas (SMP) e NM, permitindo o diagnóstico, a classificação e o monitoramento, incluindo alterações de variantes de nucleotídeo único ou ação interna em tandem do gene FLT3. **Material e métodos:** Foram investigados os genes: ASXL1; BCOR; BRAF; CALR; CBL; CEBPA; CSF3R; DNMT3A; ETV6; EZH2; FLT3; GATA1; GATA2; IDH1; IDH2; JAK2; KIT; KMT2A (MLL); KRAS; MPL; MYD88; NOTCH1; NPM1; NRAS; PTPN11; RUNX1; SETBP1; SF3B1; SRSF2; STAG2; TERT (incluindo região UTR); TET2; TP53; U2AF1; WT1; ZRSR, através da metodologia de sequenciamento de DNA utilizando o sequenciador NextSeq 500 (Illumina) e kit comercial de sequenciamento SureSelect (Agilent). O teste consiste na investigação de alteração genética relacionada a NM. O DNA genômico extraído do sangue ou medula óssea é utilizado para o preparo da biblioteca, onde é indexada e marcada molecularmente e, posteriormente, sequenciada na plataforma de sequenciamento de nova geração. Os resultados do sequenciamento são analisados no software próprio Genome Tools Analysis Center (GTAC), utilizando bancos públicos de análise como Cosmic, OncoKB e Clinvar. **Resultados:** Foram analisadas 32 amostras, sendo 7 de sangue periférico e 25 de medula óssea. Em 26 amostras, foi observada presença de mutação e, em 6, ausência. Em teste complementar, é realizada a análise das grandes inserções não detectáveis no NGS (FLT3 ITD), por meio de uma cuidadosa curagem dos dados, cruzando os resultados encontrados com outros exames como JAK-2, NPM1, CALRET, entre outros, com cobertura completa dos genes. **Conclusões:** Atéalguns anos atrás, o cariótipo era a ferramenta que auxiliava na estratificação dos pacientes em três grupos de risco: favorável, intermediário e desfavorável. Nesta metodologia, foram encontrados 4 casos de SMD com sideroblastos em anel e SF3B1 mutado,

concluindo definitivamente o diagnóstico; 8 casos de NM com TET2 indicando o caminho fisiopatogênico; 3 casos de LMA com DNMT3A mutado, sugerindo uso de hipometilantes. A detecção em alterações genéticas em NM traz grande auxílio para a visão mais detalhada da condição do doente. Hoje somam-se as alterações gênicas que disseminam com maior especificidade cada situação, apurando os dados com vistas ao tratamento individualizado.

428 NOVA PROPOSTA METODOLÓGICA PARA DEFINIÇÃO DO STATUS CIS/TRANS DE DUPLAS MUTAÇÕES NO GENE CEBPA

Rodrigues JNM, Moreira CM, Fraga AM, Neto MM

Grupo Fleury, Brasil

O gene CEBPA codifica um fator de transcrição cuja atuação como supressor tumoral foi estabelecida após a identificação de mutações no gene em pacientes com leucemia mieloide aguda. A presença de mutações em alelos distintos do gene está associada a mudança imunofenotípica e melhor prognóstico no tratamento. Mutações nesse gene são identificadas por Sequenciamento Sanger (SS). Porém, a técnica não permite determinar se as duas mutações estariam no mesmo alelo (monoalélicas – cis) ou em alelos distintos (bialélicas – trans). Essa discriminação é importante, pois o melhor prognóstico é atribuído apenas a mutações em status trans. A técnica mais utilizada para diferenciação alélica é a clonagem, realizada principalmente em laboratórios de pesquisa; no entanto, é uma estratégia cara e laboriosa para rotina diagnóstica. O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma estratégia viável para discriminação alélica em casos de dupla mutação no gene CEBPA, permitindo retorno rápido para o paciente. Para isso, o DNA de duas amostras, com duplas mutações nesse gene já caracterizadas, foi diluído para atingir concentração de 0,5 cópia DNA/poço da placa de reação, e submetido à PCR em tempo real (RT-PCR) utilizando-se primers para toda a porção codificante do gene, para identificação da presença de amplificados (em média 45% dos poços). Para cada amostra, 5 poços com amplificação foram selecionados para SS, utilizando primers específicos para as regiões mutadas. Considerando-se uma mutação em heterozigose, na etapa de RT-PCR, cada poço com 0,5 cópia do DNA possui 50% de chance de ter um alelo contendo a sequência alterada. Ou seja, ao sequenciar o produto de amplificação de um determinado poço, é possível obter a sequência de um único alelo. Se forem observadas duas mutações após o SS proveniente do produto de um único poço, podemos classificá-las de mutações em cis. Se for observada dupla mutação somente ao considerar o SS de poços distintos, pode-se concluir que são originárias de alelos diferentes, e, portanto, estariam em trans. Utilizando-se esse algoritmo de análise, foi possível concluir que as mutações, em ambas as amostras, estavam em alelos diferentes (em trans), situação que indica melhor prognóstico para o paciente. A discriminação alélica de CEBPA com dupla mutação será o primeiro teste desta natureza a ser oferecido mundialmente, visto que esse tipo de screening é realizado apenas no âmbito acadêmico, devido aos altos custos e tempo de entrega de resultado.

429 MORFOLOGIA E IMUNOFENOTIPAGEM COMO PREDITORES DA PRESENÇA DE ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS E MOLECULARES DE BOM PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DIAGNOSTICADOS NO HC-UFMG

Martins NNN[a], Nogueira FL[a], Goncalves MLP[a], Murao M[a], Xavier SG[b], Glória ABF[a], Fagundes EM[a]

[a] *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia complexa e heterogênea, na qual as alterações citogenéticas são consideradas o fator prognóstico mais importante. As LMAs CBF-alfa, aquelas com t(8;21), são fortemente associadas a classificação FAB M2 (leucemias mieloblásticas diferenciadas) e apresentam expressão aberrante de marcadores de células B, como CD19. Já as LMAs CBF-beta, inv(16) ou t(16;16), são associadas com a classificação M4 da FAB (mielomonocítica), e em 40% dos casos apresentam expressão de CD2. Porém, grande parte das LMAs apresenta cariótipo normal e, principalmente dentro desse grupo, as alterações moleculares como a expressão da nucleofosfamida (NPM1) são importantes para classificação de risco. Tal entidade geralmente apresenta imunofenótipo característico com CD13, CD33 e MPO positivos e CD34 negativo. **Objetivos:** Avaliar a capacidade da morfologia e dos marcadores imunofenotípicos aberrantes em predizer alterações citogenéticas e moleculares importantes em pacientes com diagnóstico de LMA *de novo* não promielocítica. **Materiais e métodos:** Revisaram-se, retrospectivamente, os registros clínicos dos pacientes novamente diagnosticados com LMA não M3 entre 2012 e 2017 no HC-UFMG. A morfologia de medula óssea e a classificação FAB foram reavaliadas por dois observadores. Imunofenotipagem, citogenética por bandas G e pesquisa por PCR dos genes de fusão RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, bem como as mutações A do gene NPM1 foram revisadas. **Resultados:** Cinquenta e nove pacientes tiveram morfologia revisada, e a concordância da classificação FAB entre os observadores foi de 72%. Foram 4 casos de LMA CBF-alfa, 3 classificados com FAB M2. O valor preditivo positivo (VPP) das leucemias M2 serem CBF-alfa foi de 11% e valor preditivo negativo (VPN) de 96%. O risco relativo de uma LMA M2 ser CBF-alfa não foi significativo. O VPP da expressão do CD19 em relação às leucemias CBF-alfa foi de 50% e VPN de 92%. Apenas 20% das CBF-alfa expressaram CD19. O risco relativo não foi significativo. Do total de 7 casos de leucemias CBF-beta, apenas dois foram classificados como M4, resultando em VPP de 25%, VPN de 88%. O risco relativo de uma LMA M4 ser CBF-beta não foi significativo, porém o risco relativo quando a diferenciação monocítica é determinada pela imunofenotipagem é de 6,8 vezes (IC 95%: 1,2764 - 36,5821, p: 0,03). Apenas 21% dos casos apresentavam CD2 (VPP 40%, VPN 90% com risco relativo não significativo). Todos pacientes (sete casos) com mutação no gene NPM1 apresentavam a combinação CD33+/ CD34 negativo. O valor preditivo positivo dessa combinação em expressar o NPM1 é de 47%, enquanto o VPN da sua ausência em descartar a mutação é de 100%. Não foi possível calcular o risco relativo, pois não houve casos NPM1 positivos que não apresentavam tal fenótipo. **Discussão e conclusão:** A concordância na classificação FAB entre os avaliadores foi satisfatória. Tal classificação não foi capaz de predizer alterações citogenéticas, porém apresentaram valor preditivo negativo alto, provavelmente pelo escasso numero de casos de leucemias CBF. A expressão de CD19 pelas leucemias CBF-alfa e de CD2 pelas CBF-beta foram menores que o relatado na literatura. Interessante foi o valor preditivo negativo de 100% da ausência da combinação CD33 positivo e CD34 negativo em descartar a mutação NPM1 no presente estudo.

430 HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA SECUNDÁRIA A INFILTRAÇÃO GÁSTRICA POR LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DURANTE TERAPIA DE INDUÇÃO: RELATO DE CASO

Assis LHS[a], Caldas LM[a], Araujo NC[a], Pereira CCA[a], Fiscina L[b], Salvino MA[a], Schriefer AL[a], Bomfim G[a]

[a] *Hospital das Clínicas, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[b] *Hospital São Rafael, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A Leucemia Linfoide Aguda (LLA) é uma doença relativamente incomum em adultos. Suas principais manifestações clínicas decorrem das citopenias, sintomas sistêmicos, adenomegalias e hepatoesplenomegalia. O envolvimento de trato gastrintestinal nas leucemias chega a 25% em autópsias. Qualquer sítio do trato gastrointestinal pode ser afetado, sendo mais comum estômago, íleo e cólon proximal, e geralmente em uma recaída. Relatamos aqui o caso de uma paciente com manifestação de hemorragia digestiva alta secundária a infiltração gástrica pela LLA durante protocolo de indução. Os dados foram obtidos do prontuário da paciente acompanhada no serviço de Onco-hematologia do Hospital das Clínicas – UFBA. **Relato de caso:** MQSL, feminino, 31 anos, diagnosticada com Leucemia Linfoide Aguda de Células B (LLA-B) de alto risco em novembro de 2016. Relatava, há 2 meses da admissão, astenia, turvação visual, cefaleia occipital, zumbido, plenitude auricular. Hemograma evidenciava leucocitose (124.000/mm³) à custa de blastos, anemia grave e plaquetopenia. Iniciada indução com Protocolo BFM. Em D9 do protocolo, cursou com forte dor epigástrica e hematêmese volumosa (no momento, tinha plaqueta 10.000/mm³ e coagulograma normal). Feito suporte transfusional e foi submetida a endoscopia digestiva alta (EDA), que evidenciou úlcera extensa

em toda a mucosa gástrica. Imuno-histoquímica da lesão ulcerada foi compatível com infiltração leucêmica (mucosa e muscular da mucosa infiltradas por células linfoides B CD20+ imaturas com TdT+). Tratada com inibidor de bomba de prótons, EDA de controle evidenciando estenose antropilórica residual, sendo então submetida a dilatações seriadas. Optou-se por modificar esquema quimioterápico para HyperCVAD em fevereiro de 2017 devido ao maior risco de mucosite e sangramento com a associação de Metotrexate e L-asparaginase. Foram realizados 6 ciclos de HyperCVAD e a paciente foi encaminhada para Transplante de Células Hematopoiéticas (TCH) Alogênico Aparentado 100% compatível em setembro de 2017. Após TCH, cursou com sintomas dispépticos, e realizou-se EDA com achados de retração cicatricial antral com subestenose pilórica e lesão elevada em cicatriz antral. Anatomopatológico de biópsias gástricas compatível com doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda. Otimizada terapia imunossupressora, com melhora das queixas. Avaliação no D+100 evidenciou DRM negativa. Atualmente, 12 meses após TCH, encontra-se sem imunossupressão, sem sintomas de DECH gastrintestinal. **Discussão:** O envolvimento gastrintestinal nas leucemias é uma manifestação relativamente comum em estudos anatomopatológicos de paciente com leucemias, sendo mais comuns nas agudas, geralmente acometendo mucosa e submucosa. Inclui lesões hemorrágicas, infiltrativa, agranulocítica e fúngica. São geralmente assintomáticas ou com sintomas inespecíficos. O estômago é o órgão mais acometido. A manifestação francamente hemorrágica por infiltração é extremamente rara na LLA, ocorrendo principalmente quando há plaquetopenia associada. A paciente foi tratada com sucesso, tendo desenvolvido DECH em local de estenose pilórica, porém com boa evolução clínica, atualmente sem sinais de doença ou sequelas em trato gastrintestinal. **Conclusão:** Apesar de incomuns, as complicações em trato gastrintestinal decorrem principalmente da associação com grave plaquetopenia, devendo ser lembradas nos pacientes portadores de leucemia agudas ou crônicas.

431 FREQUÊNCIA DE LEUCEMIA AGUDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL ONCOLÓGICO INFANTIL DE REFERÊNCIA EM BELÉM-PA

Paixão APS, Parente JSC, Castro NSL, Junior LCB, Nascimento MH

Laboratório Paulo C. Azevedo, Belém, PA, Brasil

Introdução: O câncer pediátrico é uma grande preocupação de saúde pública, constituindo-se na segunda causa de mortalidade proporcional na faixa etária de 1 a 19 anos. A leucemia é considerada a neoplasia maligna mais frequente na faixa pediátrica, seguida pelos tumores do sistema nervoso central (SNC) e pelos linfomas e neoplasias reticuloendoteliais. Dentre as leucemias verifica-se que 85% dos casos em crianças são do tipo linfoide aguda (LLA), 10% não linfoide aguda (LNLA) e 5% mieloide crônica (LMC). Fatores como idade, gênero e imunofenótipo celular auxiliam no prognóstico e tratamento. **Objetivo:** Descrever a frequência de leucemias agudas em crianças e adolescentes atendidos no Hospital Oncológico Infantil Otávio Lobo em Belém (HOIOL), estado do Pará, no período de março de 2016 a maio de 2018. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, baseado na análise dos dados de pacientes de 0 a 17 anos, ambos os sexos, portadores de leucemia aguda por diagnóstico em mielograma e imunofenotipagem. As informações utilizadas foram disponibilizadas pelo Laboratório Paulo Azevedo pelo sistema SoftLab. **Resultados:** Foram analisados os dados de 81 pacientes, sendo 59,3% do gênero masculino. No que diz respeito à faixa etária, 4 (4,9%) eram menores de 1 ano, 29 (35,8%) possuíam de 1 a 4 anos, seguido por 25 (30,9%) de 5 a 9 anos, 19 (23,5%) de 10 a 14 anos, e 4 (4,9%) 15 a 17 anos. A leucemia linfoblástica aguda B (LLA B) prevaleceu em 58 (71,6%) casos, seguido pela leucemia mieloide aguda (LMA) com 14 casos (17,3%), e 9 (11,1%) com leucemia linfoblástica aguda T (LLA T). Dos 58 casos de LLA B, 36 (63,2%) eram LLA pré B, 20 (35,1%) LLA B comum, e 1 (1,7%) caso de LLA pró B. Nos 14 casos de LMA, apenas 1 subtipo foi identificado como leucemia promielócitica aguda, assim como nos 9 casos de LLA T, com 1 subtipo identificado como leucemia linfoblástica aguda de células T imaturas. Foi observado o fenótipo aberrante em 17 (20,9%) casos, com a expressão de CD33 em 5 casos de LLA pré B, e 1 de LLA B comum, de CD13 em 4 casos de LLA pré B de CD13 concomitante com CD33 em 3 casos de LLA B comum e 1 de LLA pré B, além da expressão de MPO em 1 caso de LLA pré B, CD7 em 1 caso de LMA, e CD7 com CD13 em um caso de LLA pré B. **Discussão:** Estudos conduzidos em alguns estados apresentaram dados semelhantes aos nossos, com um discreto predomínio no sexo masculino, sendo a faixa etária mais acometida entre menores de 1 até 5 anos. Dentre as leucemias agudas, já foi caracterizado em diversos estudos que a LLA B é a mais frequente em crianças, em concordância com nossos dados. A caracterização imunofenotípica mostrou que a LLA pré B foi a mais prevalente entre os nossos pacientes, fato que difere em parte de alguns dados encontrados em outros estudos, em que a LLA comum é mais frequente. Em nosso estudo, o predomínio da expressão dos fenótipos aberrantes CD33 e CD13 nos casos de LLA pré B e LLA B comum corrobora os dados semelhantes encontrados em outros estudos, onde estes marcadores foram mais frequentes, sendo de importância no auxílio do prognóstico da doença e futura pesquisa de doença residual mínima. **Conclusão:** Neste estudo. descrevemos a frequência de leucemias agudas em crianças e adolescentes, onde pacientes do sexo masculino, com idades de 1 a 4 anos foram mais frequentes, assim como houve alta prevalência de LLA B, com predomínio do imunofenótipo LLA pré B, além da presença de fenótipos aberrantes.

432 ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO DA MORTALIDADE DAS LEUCEMIAS NO NORDESTE BRASILEIRO

Oliveira PN, Travassos PNC, Mesquita JL, Garcia YDO, Rosales YMZ, Lemes RPG

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

Objetivo: Identificar o perfil epidemiológico da mortalidade ocasionada pelas leucemias no Nordeste do Brasil. **Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico descritivo embasado em dados secundários disponibilizados pelo DATASUS em parceria com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), utilizando o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). A pesquisa foi realizada no mês de julho de 2018 e estratificada utilizando as seguintes variáveis: ano, sexo, faixa etária, localidade e tipo de leucemia. Foram analisados os dados disponíveis dos anos de 2010 a 2015. Devido à escassez de informações dos anos mais recentes, esses não fizeram parte da pesquisa. Os dados foram tabulados e analisados por meio de estatística descritiva, usando o programa Microsoft Excel, versão 2013. Foram calculadas as frequências absolutas e relativas e, posteriormente, os dados foram confrontados com a literatura pertinente. **Resultados:** O Nordeste brasileiro documentou cerca de 8.585 mil óbitos causados por leucemia nos anos de 2010 a 2015. Quando analisados individualmente, percebe-se que há uma elevação progressiva dos óbitos tendo, em 2010, 1.320 óbitos (2,5%) e, em 201,5 cerca de 1.548 (2,9%). Quanto ao sexo, identifica-se que os homens, 4.577 óbitos (53,3%), são mais afetados pela enfermidade quando comparado com o sexo feminino, 4.008 óbitos (46,7%). A faixa etária mais acometida foi dos 70 aos 79 anos, 1.376 (16,0%). O estado com menor e maior mortalidade foi Sergipe, apresentando 334 óbitos (3,9%) e Bahia, 2.054 (23,9%), respectivamente. Após realizar cruzamento da localidade e sexo masculino, revelou-se que a Bahia apresenta mais óbitos masculinos (24,0%), e Alagoas com a menor taxa, 419 (4,3%). Em relação ao sexo feminino, Bahia também apresenta elevação, 954 (20,8%), e Sergipe tem as menores óbitos de mulheres, 166 (3,6%). De acordo com o tipo de leucemia acometida, destaca-se a leucemia mieloide, 3.610 (42,0%), sendo seguida pela leucemia linfoide, 2.424 (28,2%). **Discussão:** Em um estudo realizado em um hospital de referência no Distrito Federal, nos anos de 2012 a 2014, obteve-se o resultado crescente de mortalidade por leucemias, no qual, em 2012, foram 15 óbitos (28,8%), e em 2013 esse número evoluiu para 26 (50%), o que corrobora os presentes achados. Mesmo com a modernização e evolução dos tratamentos e equipamentos de saúde, os números de óbitos se elevam a cada ano. Com relação à faixa etária, há uma similaridade com um dado científico, no qual observou-se a mesma idade de acometimento em um município do estado do Ceará. Segundo o tipo de leucemia, uma pesquisa executada no estado do Pará relatou que a leucemia linfoide revelou-se mais prevalente dentre as outras etiologias geradoras dos óbitos analisados: 45 casos com taxa de letalidade de 72,6%. Este fato diverge dos dados descritos acima, uma vez que há registros científicos evidenciando que a leucemia mieloide, apesar dos avanços, ainda é letal em grande parte dos acometidos. **Conclusão:** Conclui-se que as taxas de mortalidade por leucemia estão aumentando com o passar dos anos, o sexo masculino evolui mais ao óbito, o estado da Bahia se destaca e a região do Nordeste apresenta, como etiologia de base, a leucemia mieloide entre os óbitos documentados.

433 LEUCEMIA DE CÉLULAS T DO ADULTO EM UM HOSPITAL NA BAIXADA MARANHENSE: RELATO DE CASO

Lima AFC, Viana YG, Castro MF, Linhares MA, Silva TV, Siva GF

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil

Introdução: O Linfoma/Leucemia de Células T em Adulto (LLTA) é uma neoplasia de linfócitos T relacionada ao vírus linfotrópico para células T humanas tipo I (HTLV-I) cujos meios de transmissão são por via vertical, sexual e parenteral. Cerca de 5% dos infectados pelo vírus desenvolvem LLTA. **Objetivos:** Descrever um caso de LLTA em uma paciente de Pinheiro-MA. **Caso clínico:** R.P.C, 80 anos, natural de Santa Luzia-MA, portadora de lúpus, procurou atendimento hospitalar devido a história de febre alta, astenia, diarreia e edema facial, além de perda de 26 kg em 8 meses. Apresentava, ao exame físico, linfonodomegalias cervicais, axilares e inguinais associadas a hepatoesplenomegalia. Realizou hemograma, que evidenciou hemoglobina de 8,9 g/dL, plaquetas de 79.000/mm³ e leucócitos de 49.850/mm³, com 40% de blastos. Na avaliação do esfregaço de sangue periférico da paciente foram identificadas células com núcleos multilobulados "aspecto em flor", característicos de LLTA. Foi solicitada imunofenotipagem de sangue periférico e sorologia para HTLV para confirmação da hipótese, porém a paciente foi a óbito antes do resultado. **Discussão:** A LLTA é uma forma grave de leucemia/linfoma que não responde à quimioterapia, sendo frequentemente fatal. Devido a sua diversidade de apresentações clínicas, foi classificada em forma aguda, crônica, linfomatosa e indolente (smoldering). Na forma aguda, a mais agressiva, é possível identificar no sangue periférico linfócitos com morfologia característica, a chamada flower cells. No Brasil, as formas clínicas mais conhecidas são a aguda e linfomatosa, e as regiões com maiores números de casos diagnosticados são Rio de Janeiro, Salvador, Recife e São Paulo. As formas mais agressivas não costumam responder à quimioterapia convencional, mas sabe-se que a combinação da Zidovudina com INF-alfa pode aumentar a sobrevida do paciente. O prognóstico para essas formas é reservado com tempo médio de sobrevida de 12 meses. **Conclusão:** O quadro de LLTA aguda é frequentemente fatal, devendo ser uma hipótese importante a ser lembrada, especialmente em pacientes originados de áreas com alta incidência de HTLV, como o Maranhão.

434 MODELO EXPERIMENTAL DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (PML-RAR) EM CAMUNDONGOS IMUNOCOMPETENTES BALBC/J

Shiraishi RN[a], Torello CO[a], Castro TCL[a], Martins F[a], Via FID[a], Santos I[a], Queiroz MLS[a], Rego EM[b], Saad STO[a]

[a] *Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

[b] *Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil / Centro de Terapia Celular (CTC), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Objetivos: Modelos animais de leucemia são fundamentais para investigação de resposta a novos fármacos. A maioria dos modelos humanizados utiliza animais imunodeficientes que, portanto, não exibem resposta imunológica, impedindo esta análise para posterior aplicação em humanos. Deste modo, modelos animais imunocompetentes são importantes para a avaliação de fármacos com potencial imunomodulador. Nosso objetivo foi padronizar o modelo experimental de leucemia promielocítica aguda (LPA) em animais imunocompetentes BALBc/J. **Material e métodos:** Camundongos BALBc/J foram irradiados com 6 Gy e transplantados após 4 horas por via endovenosa com 1×10^6 células leucêmicas provenientes de animais transgênicos (PML/RAR). Para confirmação da doença, os seguintes parâmetros foram acompanhados: sinais clínicos como palidez, magreza, menor atividade física, postura arqueada, pelos arrepiados, pequena desidratação, menor quantidade de fezes e urina na gaiola. Também analisou-se por esfregaço e hemograma a presença de blastos nas lâminas de sangue periférico associada à presença de leucocitose (WBC > 30 x 10^3/L), anemia (Hb < 14 g/dL) e/ou plaquetopenia (Plt < 500 x 10^3/L). **Resultados:** A padronização foi eficiente. Conforme observado no modelo original em animais imunodeficientes NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J (NOD/SCID) (Cancer Letters 414:116, 2018), a partir do 10º dia após o transplante, os animais BALBc/J apresentaram diagnóstico de pré-leucemia: presença de pelo menos 1 blasto nas lâminas de sangue periférico associado à presença de leucopenia (WBC < 4 x 10^3/L), anemia (Hb < 14 g/dL) e/ou plaquetopenia (Plt < 500 x 10^3/L). No 15º dia, a leucemia já estava estabelecida nesses animais, sendo detectada presença de blastos nas lâminas de sangue periférico associada à leucocitose, plaquetopenia e/ou anemia. A curva de sobrevida mostrou que os animais imunocompetentes BALBc/J sobrevivem cerca de 2 dias a mais do que os animais imunodeficientes NOD/SCID, entretanto, não há diferença estatística ($p > 0,05$). Além disso, como nos NOD/SCID, os animais BALBc/J também apresentaram aumento de células CD34+ e CD117+ na medula óssea e sangue periférico, indicativo de blastos neste modelo. Diferentemente dos animais NOD/SCID, os animais BALBc/J apresentaram maior percentual de populações de células de defesa (Linfócitos T helper, Linfócitos T citotóxicos, Linfócitos B, Monócitos/Macrófagos). **Discussão e conclusões:** Em estudo anterior, mostramos padronização eficiente da LPA em camundongos imunodeficientes NOD/SCID (Cancer Letters 414: 116, 2018). Neste estudo, a padronização do modelo de LPA em camundongos BALBc/J, os quais possuem sistema imune competente, também foi eficiente. A linhagem NOD/SCID é caracterizada pelo microambiente hematopoiético normal e pela ausência de células funcionais T e B (linfopenia), segundo o The Jackson Laboratory (USA), o que os transforma em excelentes receptores que aceitam transplantes sem rejeição. O interessante aqui é o fato de que os animais BALBc/J, além de microambiente hematopoiético normal, também desenvolveram a doença e apresentaram resposta linfocitária competente, o que torna este modelo uma excelente ferramenta para o estudo dos aspectos imunológicos envolvidos na ação de drogas utilizadas para o tratamento de leucemias agudas.

435 EVENTOS TROMBÓTICOS NA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA)

Mesquita FP[a], Vieira FCL[a], Maia GA[a], Petrocchi JA[a], Gloria ABF[a], Ribeiro DD[a], Fagundes EM[a], Rezende SM[a,b]

[a] *Hospital das Clinicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

[b] *Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivo: Demonstrar, por meio da exposição de casos clínicos, a complexidade para se instituir estratégias de prevenção e tratamento de tromboses na LPA. **Materiais e métodos:** Descrição de três casos diagnosticados com LPA no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, em 2018, que cursaram com complicações trombóticas. **Resultados:** Os três pacientes são homens, de 50 a 68 anos. LPA confirmada com promielócitos atípicos no mielograma – sendo paciente 'B' forma variante hipogranular – e presença do gene de fusão PML-RARa. Não houve repercussão hemorrágica inicial, mas havia anormalidades de coagulação laboratorialmente: plaquetopenia, hipofibrinogenemia, D-dímero aumentado e redução da atividade de protrombina. Submetidos a indução da remissão com ATRA e daunorrubicina, baseado no protocolo ICAPL-2006. Quanto aos eventos trombóticos, 'A' teve sintomas de oclusão arterial em membro inferior esquerdo (MIE) 3 semanas antes do diagnóstico de LPA, e intercorreu com trombose venosa profunda (TVP) em membros inferiores 3 dias após alta hospitalar. 'B' evoluiu com TVP em MIE no dia 28 da indução, em vigência de heparina profilática. 'C' teve TVP em MIE 3 meses antes do diagnóstico de LPA e complicou com infarto agudo do miocárdio com trombo em coronária direita no dia 5 da indução. **Discussão:** Na LPA existe complexa interação entre promielócitos atípicos e sistema de coagulação, o que gera um estado de hipercoagulabilidade e anormalidades laboratoriais consistentes com coagulação intravascular disseminada (CID) e hiperfibrinólise. Fenômenos trombóticos são menos comuns que os hemorrágicos, mas também têm incidência aumentada e ocorrem principalmente antes e durante a indução. Podem ser vistos como componente do espectro CID, porém, a etiopatogenia é provavelmente multifatorial, incluindo expressão endógena de procoagulantes e maior adesão ao endotélio vascular dos promielócitos; o uso do ATRA e até mesmo das antraciclinas; além da suspeita de formação de trombos de células neoplásicas. Fatores de risco potenciais são: leucocitose, tipo de PML-RARa transcrito, mutação FLT3/ITD, expressão de CD2 e CD15, ocorrência de síndrome de diferenciação e uso de antifibrinolítico. Não há estratégias bem estabelecidas na literatura para prevenção e tratamento.

A decisão terapêutica em nossos casos foi individualizada, considerando-se tipo e localização do trombo, tempo de indução da remissão e consequente risco maior ou menor de hemorragia, alterações laboratoriais de coagulação e presença de sangramentos. Por exemplo, 'A' não recebeu anticoagulação plena em toda a internação devido a hemoptise e, como tratava-se de trombo arterial, o tratamento definitivo foi AAS e estatina. 'B' recebeu enoxaparina plena desde o diagnóstico da TVP, sem complicações. 'C' não recebeu antiplaquetário após IAM devido a poucos dias de indução, com risco aumentado para sangramento; foi iniciado anticoagulante em dose profilática, e ATRA foi suspenso temporariamente na suspeita de associação do quadro com síndrome de diferenciação grave. **Conclusão:** Apesar de hemorragia ser a principal causa de morte precoce na LPA, as complicações trombóticas merecem atenção, tanto na abordagem clínica quanto na realização de estudos sobre o tema, devido a sua grande morbidade e manejo desafiador no contexto da coagulopatia inerente à LPA.

436 REAL-LIFE TREATMENT OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WITH GRAAL 2003, BFM 86 OR HYPER-CVAD IN THE AMAZON REGION

Nascimento DMD[a], Rodrigues ALM[a], Lima JM[b], Reis MLP[b], Leão LBC[b], Azevedo MC[c], Muccini SR[c], Silva PC[c], Carneiro TX[a,b]

[a] *Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brazil*
[b] *Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brazil*
[c] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brazil*

Objective: To compare outcomes of patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) treated with three diferent protocols – Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) 86, Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) 2003, and MD Anderson Hyper-CVAD – at Hospital Ophir Loyola in Belém, Pará, Brazil. **Method:** Data was collected from 72 patients treated for ALL at the Hematology department of Hospital Ophir Loyola from January 2012 to January 2018 with either BFM 86, GRAALL 2003 or Hyper-CVAD as protocol. The choice of protocol was previously established by the leukemia team in different time periods. **Results:** For patients treated with the BFM86 protocol (n = 29) median age was 27 years (14 – 78); 66% of the patients were male, and median follow-up was 40.9 months (5.6 – 54.9). For patients treated with the GRAALL 2003 protocol (n = 26), the median age was 31 years (19–57); 62% of patients were male and median follow-up was 10.8 months (0.7–26.4). For Hyper-CVAD patients, median age was 40 years (17 – 72); 65% were male patients and median follow-up was 2.1 months (v = 0 – 33). Overall survival was 11 months (4.7 – 17.3) for BFM86, 7.4 months (0 – 16) for GRAALL 2003 and 12.2 months (0.0 – 24.4) for Hyper-CVAD (p = 0.62). Progression-free survival was 5.6 months (0 – 13.4) for BFM86, 5.4 months (2.9 – 7.8) for GRAALL2003 and 5.9 months (3 – 8.2) for Hyper-CVAD (p = 0.72). **Discussion:** There is no standard of care for acute lymphoblastic leukemia. Choice for different protocols must take into account drug availability, patient's age and the potential for toxicity. Disparities in outcomes for different ethnicities have been reported. Pediatric or pediatric-inspired protocols with asparaginase and higher doses of chemotherapy have been reported with improved anti-leukemic effect and superior outcomes. But these results have not been validated in low income regions and Amazonian patients. Overall, treatment outcomes in this study were inferior than those reported for developed regions. Low availability of allogeneic stem-cell transplantation can be partially responsible for these poor outcomes. In this retrospective cohort, there was no difference in overall survival and progression-free survival among patients treated with any of the protocols, suggesting intensification of chemotherapy may not overcome toxicity risks in this population. **Conclusion:** Treatment with all protocols (BFM86, GRAAL2003 or Hyper-CVAD) had similar results in this cohort of adult, low income, Amazonian group of patients.

437 AVALIAÇÃO GLOBAL DOS PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)

Campos T, Fogliatto L, Catelli DH, Carvalho NDT, Torres HFI, Gomes CF, Rocha G, Costa TEV, Paz AA, Silla LMR

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma doença hematológica maligna originada nos precursores linfoides. O prognóstico é determinado pela idade, alterações citogenéticas e ausência de doença residual mensurável. O tratamento da LLA pediátrica é associado a uma taxa de sobrevida global (SG) em 5 anos de 80% a 90%. Apesar da incidência de LLA ser menor em adultos, o prognóstico ainda é muito pior, com taxas de SG prolongada de apenas 30% a 40%. **Objetivo:** Avaliar os pacientes adultos portadores de LLA tratados no serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do HCPA, no período de setembro de 2010 a junho de 2018. **Material e métodos:** Estudo observacional, retrospectivo, com dados coletados a partir de registros do prontuário eletrônico. Foram obtidos dados epidemiológicos, clínico-laboratoriais, informações acerca dos protocolos mais utilizados em primeira e segunda linhas e respostas terapêuticas. Estudo submetido a Plataforma Brasil e aprovado no Comitê de Ética. **Resultados:** Foi analisado um total de 47 pacientes. Destes, 57% eram do sexo masculino, 83% era de linhagem B e a mediana de idade foi de 32 anos (15 a 72 anos). Entre as faixas etárias, 36% tinham idade até 20 anos, e 13% acima de 40 anos. A resposta ao corticoide no D8 foi verificada em 91% dos pacientes. O sistema nervoso central estava comprometido em 14% dos casos. Em apenas 26/47 pacientes foi possível avaliar a citogenética; destes, em 50% eram alteradas, sendo 15% com cromossomo Filadélfia (Ph+). Da amostra, 47% dos pacientes eram de alto risco (ausência de resposta ao corticoide, Ph+ e DRM + após indução). Os principais protocolos utilizados em primeira linha foram o GMALL 07/03 (41%), o HyperCvad (41%) e o BFM 2002 (11%). Recaída foi verificada em 49% dos pacientes. Em relação a SG aos 5 anos, considerando todo o grupo, foi de 33%. Resultados contrastantes foram observados estratificando a SG pela idade, até 20 anos e acima de 40 anos (59% vs 12%, p = 0,001), pacientes de alto risco vs risco padrão (62% vs 7%, p = 0,001), tratamento com uma linha vs > 1 linha (59% vs 7%, p < 0,001). Em relação ao protocolo utilizado, a SG em 5 anos para quem utilizou o BFM 2002 foi de 75%, GMALL 07/03, 32% e HyperCvad 26% (p = NS). A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 43 meses, e resultados semelhantes aos da SG foram verificados nos diferentes subgrupos analisados. **Discussão:** Este trabalho revelou diferenças no prognóstico de subgrupos de LLA e baixa SG em longo prazo no grupo em geral, achado semelhante aos resultados da literatura. Idade mais jovem e ausência de fatores associados ao mau prognóstico são protetores da recidiva e da necessidade de múltiplas linhas de tratamento. **Conclusão:** A LLA do adulto continua sendo um desafio, com uma SG aquém do ideal, mesmo com protocolos quimioterápicos mais intensivos. No Brasil, há dificuldades básicas, como a falta de acessibilidade da doença residual, fato que pode se associar a desfechos ainda piores. O reconhecimento dos fatores prognósticos é fundamental no planejamento terapêutico dos pacientes.

438 PSEUDOANEURISMA DE ARTÉRIA GLÚTEA: UMA COMPLICAÇÃO RARA APÓS BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA (BMO)

Botan G, Lodi SF, Vanelli T, Schneider E, Soares TB, Fischer G, Brun C, Contin L, Capra M, Fogliato L

Hospital Santa Rita, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: As complicações da BMO são raras e mal documentadas. Apesar de raras, as complicações podem ser graves e potencialmente fatais. A hemorragia é o evento adverso grave mais frequete. O pseudoaneurisma de artéria glútea é uma complicação incomum, gera desconforto ao paciente e necessita de intervenção para sua resolução. **Material e métodos:** As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico e revisão da literatura. O paciente recebeu atendimento no Hospital Santa Rita, Santa Casa de Porto Alegre. Paciente forneceu autorização para divulgação do caso. **Resultados:** Paciente masculino de 41 anos, com diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda recidivada, submetido a tratamento quimioterápico com protocolo IDAFLAG em 4/05/2018. Após 30 dias, realizou aspirado e biópsia de medula para avaliação de resposta. Procedimento realizado em espinha ilíaca postero-superior esquerda, sob sedação e anestesia local. No dia seguinte, paciente iniciou quadro dor intensa e incapacitante na região glútea esquerda, com irradiação para membro inferior ipsilateral. Ao exame físico, apresentava hematoma no local, sem sinais inflamatórios. Solicitada ressonância magnéti-

ca da pelve, que demonstrou formação heterogênea de contornos lobulados no interior do ventre muscular do glúteo médio, com áreas de hipersinal espontâneo em T1 e intenso realce pelo meio de contraste, medindo 6,0 x 3,1 x 2,9 cm nos maiores diâmetros, compatível com o diagnóstico de pseudoaneurisma. Para complementação diagnóstica, foi realizada angiotomografia de artérias ilíacas, que evidenciou se tratar de um pseudoaneurisma na região glútea profunda à esquerda, medindo 4,8 x 3,8 cm nos maiores diâmetros axiais, com origem mais provável no segmento distal da artéria glútea superior esquerda. Diante da dificuldade de manejo da dor apenas com opiáceos, optou-se por intervenção terapêutica com embolização de ramo da artéria glútea superior esquerda, em 20/06/2018. Paciente evoluiu com resolução rápida da dor, sem necessidade de analgesia no dia seguinte ao procedimento. Foi realizado um ecodoppler colorido de aorta, ilíacas e região glútea esquerda de controle pós-embolização do pseudoaneurisma, o qual apontou, no interior do glúteo esquerdo, formação heterogênea, hipoecoica, medindo aproximadamente 10,0 x 7,8 x 4,2 cm, sem fluxo vascular no seu interior detectável ao Doppler, compatível com pseudoaneurisma tratado, com velocidade de fluxo e as curvas espectrais dentro da normalidade. **Discussão:** A biópsia de medula óssea é um exame rotineiro dentro da hematologia. Sua associação com complicações graves é rara, sendo esse o primeiro caso descrito em nossa instituição. A intervenção terapêutica após o diagnóstico de pseudoaneurisma arterial pode ser realizado com embolização seletiva ou injeção percutânea de trombina, sendo um procedimento simples e, na maioria das vezes, resolutivo. **Conclusão:** Este caso sinaliza que, apesar de raras, as intercorrências relacionadas a BMO devem ser sempre consideradas. Diante de um paciente com dor local, o exame fisico é mandatório e exames de imagem podem auxiliar em pacientes com dor de difícil manejo.

439 FASCEÍTE NECROTIZANTE EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

Lisboa ESA, Costa L, Silva SNB, Medeiros GRO, Menezes I, Marchesini R, Bendlin RM, Nunes EC

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

Introdução: Fasceíte necrotizante (FN) é uma infecção rara mas potencialmente fatal, que envolve o tecido subcutâneo e a fáscia muscular. Na presença de tratamento adequado, esta patologia está associada a índices de mortalidade próximos a 50%. Em pacientes imunossuprimidos, esta condição pode ter apresentações atípicas, com poucos sinais inflamatórios, o que atrasa o diagnóstico, aumentando consideravelmente sua morbimortalidade. Reportamos abaixo um caso de paciente jovem com diagnóstico de fasceíte necrotizante secundária a abscesso perianal como complicação de leucemia mieloide aguda. **Apresentação do caso:** Paciente do sexo feminino, 31 anos, sem comorbidades conhecidas. Admitida no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná com história de dor em região perianal há 3 dias, associada com formação de nódulo eritematoso no local. Apresentava também dor e edema em ombro esquerdo com limitação funcional e hiperemia em face anterior deste ombro. Na admissão, foi realizado hemograma, que mostrou pancitopenia grave com contagem neutrofílica abaixo de 500. Foi feita então a avaliação de medula óssea, que mostrou 64,5% de blastos com fenótipo mieloide. O exame citogenético foi inconclusivo pela ausência de metáfase e a avaliação molecular para mutações de NPM1, FLT3 e CEBPA foram negativas. O exame de imagem mostrou líquido articular compatível com artrite séptica em ombro direito. Frente a estes achados, foi iniciada antibioticoterapia de amplo espectro associada a abordagem cirúrgica do abscesso perianal e da atrite séptica. Apesar da drenagem precoce, o abscesso perianal evoluiu para fasceíte necrotizante, com necessidade de vários desbridamentos, levando inclusive à retirada do esfíncter anal durante uma das abordagens. Posteriormente foi realizada colostomia higiênica, uma vez que a incontinência fecal perpetuava a infecção e atrapalhava a cicatrização da ferida. Neste período, a paciente teve episódios de bacteremia por germe multirresistente (Acinetobacter KPC) e recebeu tratamento guiado por culturas. Devido à neutropenia profunda e prolongada associada a diversos focos de infecção e colonização por germe MR, sem perspectiva de recuperação neutrofílica precoce, optou-se pela transfusão de granulócitos. A paciente recebeu um total 7 infusões, com um episódio de reação transfusional grave (TRALI) que foi prontamente manejado com suporte intensivo. Concomitantemente ao tratamento de suporte, foi iniciada quimioterapia de indução habitual com daunorrubicina e citarabina em infusão contínua (7+3). A recuperação neutrofílica ocorreu no dia +25 da indução, e apesar das múltiplas intercorrências, a evolução foi favorável. A paciente conseguiu atingir remissão morfológica, com doença residual mínima negativa pela imunofenotipagem. **Conclusão:** A associação de doença hematológica maligna com FN é incomum, sendo que menos de 30 casos foram relatados na literatura até a presente data (mencionar desfecho em termos de sobrevida). Embora outras infecções de partes moles como abscesso e celulite sejam muito mais comuns em pacientes com neoplasia hematológica, é necessário um alto índice de suspeição, pois a mortalidade chega a praticamente 100% na ausência de tratamento cirúrgico associado a antibioticoterapia de amplo espectro. No caso acima, o suporte com desbridamentos frequentes, antibioticoterapia adequada, infusão de granulócitos e manejo rápido das complicações foram fundamentais para o desfecho favorável frente a tantas complicações infecciosas.

440 *SCORE* MORTALIDADE RELACIONADA AO TRATAMENTO COMO PREDITOR DE MORTALIDADE PRECOCE NO TRATAMENTO DA LMA: APLICAÇÃO NOS PACIENTES DO HUCFF

Machado LV, Silva JARE

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

Objetivos: Avaliar a qualidade dos escores TRM (mortalidade relacionada ao tratamento, Walter et al.) básico e TRM simplificado como preditores de mortalidade precoce nos pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) a serem submetidos a tratamento de indução com quimioterapia convencional no HUCFF. **Métodos:** Foi realizada análise retrospectiva dos casos de LMA tratados com quimioterapia convencional de indução no HUCFF entre agosto de 2008 a setembro de 2017, com cálculo do escore TRM simplificado e do escore TRM básico. Foram analisados os desfechos mortalidade precoce (considerada no estudo até 60 dias) e status de resposta ao tratamento – resposta completa ou não. **Resultados:** Foram analisados 39 pacientes. Atingiram remissão completa 25 pacientes (64%), e observa-se diferença com significância estatística nas medianas de escore TRM simplificado dos pacientes que atingiram resposta completa e daqueles que não a atingiram. Achado semelhante também foi encontrado com o escore TRM básico, quando comparados os pacientes considerados de baixo risco (escore menor ou igual a 3) aos de risco intermediário ou alto (maior que 3). Analisando o desfecho de mortalidade precoce, 10 pacientes (25%) morreram nos primeiros 60 dias do início do tratamento. Quando analisados os escores simplificado e básico dessa população, houve uma tendência a maior mortalidade precoce no grupo com scores mais altos, entretanto, sem significância estatística. **Discussão:** No presente estudo, mostramos que os pacientes com maior pontuação nos escores têm uma menor taxa de remissão completa. Observamos também uma tendência a maior mortalidade precoce, entretanto, sem significância estatística. Apesar de os scores TRM simplificado e básico terem sido originalmente confeccionados para predizer mortalidade precoce, verificou-se, neste estudo, valor estatístico desses escores na análise de remissão completa em pacientes com LMA recém-diagnosticada. Este resultado não pode ser considerado de todo inesperado, uma vez que algumas variáveis presentes nos scores TRM estão relacionadas direta ou indiretamente com a biologia da doença – principal determinante da taxa de resposta completa ao tratamento na LMA. Este estudo tem algumas limitações inerentes ao desenho retrospectivo, à não uniformidade no tratamento de indução e à pequena amostra. Entretanto, confirma que escores com variáveis de fácil obtenção podem ser preditivos e auxiliarem na escolha do melhor tratamento. **Conclusão:** Os escores TRM simplificado e básico mostraram-se, no presente estudo, ferramentas úteis para se predizer resposta completa, e com valor estatístico, em pacientes com LMA recém-diagnosticada a serem tratados com quimioterapia convencional. Quando se aplica esses escores com o objetivo de se analisar mortalidade precoce, nota-se uma tendência a maior mortalidade nos indivíduos com escore TRM mais elevado, entretanto sem significância estatística – provavelmente devido ao tamanho reduzido da amostra. Estudos mais amplos são necessários para se avaliar melhor a utilidade desses escores em predizer morta-

lidade precoce, bem como para possibilitar melhor estratificação de risco na análise de resposta completa.

441 IGF1R AND IGF2R EXPRESSION PREDICTS OUTCOMES AND REPRESENTS A TARGET THERAPY IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA

Coelho-Silva JL[a], Machado-Neto JA[a], Lucena-Araujo AR[a,b], Pereira-Martins DA[a], Koury LC[a], Melo RA[c], Bittencourt R[d], Pasquini R[e], Pagnano KB[f], Fagundes EM[g], Chauffaille ML[h], Chiattone CS[i], 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 Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[c] *Departamento de Medicina Interna, Universidade de Pernambuco (UPE), e Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brazil*
[d] *Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil*
[e] *Divisão de Hematologia, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil*
[f] *Departamento de Medicina, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[g] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[h] *Hematologia and Hemoterapia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*
[i] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*

Objectives: Acute promyelocytic leukemia (APL) is a molecularly homogenous disease, which makes it an interesting model among acute myeloid leukemias to investigate the mechanisms of new drugs. We have previously reported the clinical importance of insulin-like growth factor receptors 1 and 2 (IGF1R and IGF2R) in the prognostic of non-APL acute myeloid leukemia (AML). In AML, autocrine IGF1/IGF1R activation has been described. In solid tumors, IGF2R binds to and induces degradation of IGF2, preventing IGF2-IGF1R signaling activation; IGF1R activation induces cell proliferation and prevents cell death. Therefore, IGF2R may act as a tumor suppressor and IGF1R has opposite effects. Here, we evaluated the transcript levels of IGF1R and IGF2R to determine their clinical impact in APL patients included in an IC-APL study and to expand our in vitro observations of pre-clinical evidence of the IGF1R inhibitor linsitinib. **Methods:** Diagnostic bone marrow from 105 adult patients newly diagnosed with APL and 21 total bone marrow cells from healthy donors age- and sex-adjusted were used for RNA extraction using TRIzol reagent. The treatment protocol was previously published (Rego et al, 2013). IGF1R and IGF2R expression levels were determined using real-time PCR with TaqMan system and values were normalized with NB4 cell line and then dichotomized according to the median. Fischer's exact or Chi-squared tests were used for comparison of proportion and Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests were applied to compare measurable factors. Survival curves were constructed with Kaplan-Meyer method and compared by Log-Rank test. Multivariate analysis was performed using Cox regression analysis. Functional assays were performed in NB4 and NB4-R2 cell lines to determine in vitro efficiency of linsitinib for cell viability, apoptosis and autophagy induction and signaling pathway activation by Western blot. **Results:** IGF1R and IGF2R were upregulated and downregulated in APL patients ($p < 0.01$ and $p < 0.001$), respectively, in comparison with healthy donors. Of note, the median of IGF1R/IGF2R ratio of expression levels had a 24-fold increase in APL patients ($p < 0.001$). According to the PETHEMA/GIMEMA criteria for predicting relapse, IGF1R was downregulated in high-risk patients. Higher IGF1R expression was associated with inferior disease-free survival (DFS) ($p = 0.027$) and lower IGF2R expression with inferior overall survival (OS) ($p = 0.035$). When evaluated using the IGF1R/IGF2R ratio, DFS was inferior for patients with the higher ratio ($p = 0.04$) but not for OS ($p = 0.278$). Using age, relapse risk stratification and leukocyte count at diagnosis as confounders, IGF1R/IGF2R ratio was independently associated with inferior DFS (HR: 21.2; CI 95%: 1.4 – 28.8; $p = 0.047$). No associations were identified between IGF1R, IGF2R expression and IGF1R/IGF2R ratio and baseline characteristics. Linsitinib reduces cell viability (IC50: 9.16 µM and 8.2 µM, respectively) and induces apoptosis and autophagy in both NB4 and NB4-R2 cells. Linsitinib downregulates activation/expression of IGF1R/IRS, PI3K/AKT/mTOR and MAPK pathway, induces DNA damage by p- H2AX and induces p62 degradation and LC3B conversion (molecular markers of autophagy). **Conclusions:** IGF receptors' expression levels predict outcomes in APL patients and may represent a target for complementary therapy for a risk-adjusted schema.
Support: FAPESP e CNPq.

442 FUNÇÃO CLÍNICA E TERAPÊUTICA DE IRS1/2 EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Coelho-Silva JL[a], Pereira-Martins DA[a], Schiavinato JL[a], Rego EM[a], Machado-Neto JA[a,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] *Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivos: A implementação de terapia risco-ajustada para LMA é também dependente da identificação de novos definidores de risco. Os substratos do receptor de insulina (IRS) são proteínas adaptadoras canonicamente ativadas por IR e IGF1R, e associadas à ativação das vias de crescimento e à diferenciação celular PI3K/AKT e MAPK. A classe de compostos NT foi desenvolvida com o objetivo de inibir as proteínas IRS e as vias por elas reguladas, apresentando resultados pré-clínicos contundentes em modelos de tumores sólidos. Contudo, a investigação clínica das proteínas IRS e sua potencial função terapêutica em LMA não foi explorada, sendo estes os objetivos do presente trabalho. **Material e métodos:** A expressão de IRS1 e IRS2 de 173 pacientes com LMA incluídos no estudo do TCGA (2013) foram obtidas por meio da plataforma CBio portal e dicotomizados segundo a mediana. Alternativamente, obtivemos os dados de expressão de 581 pacientes com LMA e 8 amostras de CD34 de indivíduos saudáveis da plataforma Amazonia!. As linhagens celulares NB4, NB4-R2, Kasumi-1 e THP1 foram utilizadas para os ensaios funcionais de viabilidade celular, apoptose e ativação/expressão proteica. Aplicamos os testes ANOVA, Kruskal-Wallis ou Chi-quadrado, quando apropriados, e, para análises de sobrevida, foram aplicados os testes de log-rank e regressão de Cox. **Resultados e discussão:** Pacientes com LMA com t(15;17) (n = 36) e com Inv(16) (n = 37) apresentaram maiores níveis de expressão de IRS2 quando comparados a células CD34+ de indivíduos saudáveis ($p < 0,01$). Pacientes com alta expressão de IRS1 apresentaram maior sobrevida global (SG) (tempo para mediana de sobrevida [TM] 14,5 meses vs. 27,4 meses, $p = 0,009$; Hazard ratio [HR]: 0,61 [IC95: 0,42 – 0,88]) e livre de doença (SLD) (TM: 10,1 meses vs. 28,4 meses $p < 0,001$; HR: 0,51 [0,32 – 0,79]). A expressão de IRS2 não foi capaz de predizer os desfechos SG e SLD. Utilizando sexo, idade, leucócitos e risco citogenético como confundidores, a expressão aumentada de IRS1 foi independentemente associada à SLD superior (HR: 0,59 [IC95: 0,36 – 0,79]; $p = 0,03$), mas não a SG. Foi observada correlação positiva entre a expressão de IRS1 com o gene proapoptótico CD27 ($r = 0,51$; $p < 0,001$) e com IL17RA ($r = 0,62$; $p < 0,001$) associado a uma diferenciação de células CD34+. Nas linhagens NB4, NB4-R2 e Kasumi-1, o tratamento com NT-157 0,5 µM reduziu a viabilidade celular de maneira dose e tempo dependentes (todos $p < 0,01$). A média de células apoptóticas para o controle e NT-157 (2,5, 5 e 10 µM) foi: NB4 11%, 47%, 73% e 75%; NB4-R2 11%, 41%, 69% e 75% e Kasumi-1 17%, 45%, 61% e 64% (todos $p < 0,01$). Na linhagem TP53-null THP1 NT-157 reduziu a viabilidade celular em doses 2 µM ($p < 0,05$), e só induziu apoptose na dose de 10 µM (9,1% vs. 25%; $p < 0,05$). NT-157 1 µM reduz significativamente a viabilidade celular e induz apoptose em células mononucleares de medula óssea de pacientes com LMA (n = 4; $p < 0,05$). A inibição farmacológica de IRS1/2 reduziu a fosforilação de IGF1R e de IRS1/2 e dos efetores das vias PI3K (AKT, mTOR, P70 e 4EBP1) e MAPK (ERK1/2) nas linhagens celulares NB4, NB4-R2, Kasumi-1 e THP1. **Conclusões:** Em LMA, o aumento da expressão de IRS1 prediz desfechos clínicos superiores e o inibidor farmacológico de IGF1R-IRS1/2, NT-157, desempenha atividade antineoplásica e reduz as vias de sinalização PI3K/AKT e MAPK. No conceito atual de tratamento multialvos, a inibição farmacológica de IRS1/2 surge como alvo terapêutico promissor em LMA.
Apoio: FAPESP e CNPq.

443 IMPACTO CLÍNICO E LABORATORIAL DA EXPRESSÃO DE EVI1 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Martins LEM, Coelho-Silva JL, Traina F

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: Análises moleculares expandiram nossa compreensão da heterogeneidade da leucemia mieloide aguda (LMA) e têm o potencial de indicar novas opções terapêuticas, e a identificação de pacientes com diferentes riscos prognósticos permite a adequação de protocolos adaptados a cada condição. O gene EVI1 é localizado no cromossomo 3q26 e codifica para um fator de transcrição indispensável para a proliferação de células-tronco e progenitoras hematopoiéticas. Desde sua identificação, EVI1 tem sido reconhecido com um dos mais agressivos oncogenes associados à leucemia humana. Expressão aberrante de EVI1 é identificada em aproximadamente 10% dos pacientes com LMA e está associada com prognóstico desfavorável. **Métodos:** O trabalho utilizou dados clínicos e genômicos provenientes do estudo de LMA grupo The Cancer Genome Atlas e disponibilizados publicamente pelo cbioportal.org. A expressão de EVI1 foi realizada pelo método de RNA-seq a partir de amostras de células mononucleares totais de medula óssea de 173 pacientes diagnosticados com LMA. A expressão de EVI1 foi categorizada de acordo com a mediana de expressão. As curvas de sobrevida global (SG) e livre de doença (SLD) foram construídas pelo método de Kaplan-Meyer e as curvas comparadas pelo método de Log-Rank. As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos através dos testes de Mann-Whitney ou Kruskall-Wallis e as variáveis categóricas pelos métodos de Teste exato de Fischer ou qui-quadrado, quando apropriados. Todos os testes foram analisados como Two-sided e com de 0,05. **Resultados e discussão:** A coorte incluiu pacientes adultos com LMA com mediana de idade ao diagnóstico de 58 anos (18 a 88 anos) e foi composta por 173 pacientes, dos quais 92 (54%) foram do sexo masculino. De acordo com as características basais dos pacientes, a alta expressão de EVI1 está associada com maior risco citogenético (p = 0,009) e a menor contagem de leucócitos (p < 0,001). A expressão de EVI1 como variável contínua está negativamente correlacionada com a contagem de leucócitos (r = -0,389; p < 0,001). A expressão de EVI1 não foi capaz de identificar pacientes com risco aumentado para SG (p = 0,291) ou SLD (p = 0,106). **Conclusões:** Apesar de, atualmente, emergir como um dos principais fatores preditores de risco em LMA, a expressão gênica de EVI1 não está associada a prognóstico adverso em uma coorte modelo de LMA com dados disponibilizados publicamente. Merece destaque o fato de a expressão aberrante de EVI1 ser frequentemente associada a alterações citogenéticas envolvendo o cromossomo 3, e o critério aplicado para dicotomizar os pacientes no presente trabalho talvez seja inadequado para identificar pacientes com expressão aberrante. Estudos que objetivem a determinação precisa de um ponto de corte para parametrizar os pacientes de acordo com a expressão de EVI1 são necessários aos trabalhos que avaliem sua função prognóstica em LMA.

444 ATUALIZAÇÃO DOS DADOS DA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO INTEGRADA PARA PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA EM UM ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO

Silva FB[a], Figueiredo-Pontes LL[a], Madeira MIA[a], Araujo LKC[a], Lima ASG[a], Scheucher PS[a], Ribeiro CMP[a], Bertini VHLL[a], Coelho-Silva JL[a], Pagnano K[b], Bendlin RM[c], Oltramari MRP[d], Higashi M[e], Pallota R[f], Fagundes EM[g], Chauffaille ML[h], Bittencourt RI[i], Velloso EDRP[j], Rego EM[a], Traina F[a]

[a] *Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil / Centro de Terapia Celular (CTC), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

[c] *Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil*

[d] *Unidade de Transplante de Medula óssea do Hospital de Base de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil*

[e] *Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil*

[f] *Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil*

[g] *Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Minas Gerais, MG, Brasil*

[h] *Serviço de Hematologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*

[i] *Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil*

[j] *Departamento de Hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil / Laboratório de Citogenética do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: O objetivo deste estudo foi a avaliação e atualização da estratificação de risco integrado de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) incluídos no estudo brasileiro multicêntrico do Consórcio Internacional de Leucemia Aguda (ICAL), utilizando um laboratório de referência na realização do cariótipo convencional e testes moleculares. **Métodos:** Os pacientes com diagnóstico de LMA (excluindo leucemia promielocítica aguda) de acordo com a Organização Mundial da Saúde, com idade superior a 18 e inferior a 66 anos, foram incluídos. Os pacientes foram estratificados em categorias de baixo, intermediário ou alto risco com base na classificação European LeukemiaNet 2010, com poucas modificações: contagem total de leucócitos> 100 x 10^9/L, BCR-ABL1 definiram alto risco; > 3 anormalidades cromossômicas definiram cariótipo complexo. Pacientes foram submetidos a citogenética convencional e testes moleculares (PCR) para detecção de rearranjos recorrentes RUNX1-RUNX1T1 e CBFB-MYH11 e mutações em NPM1 e FLT3 em laboratório de referência. **Resultados:** Noventa e sete pacientes (homem = 42, mulher = 55; média de idade = 44 anos) de 9 centros do Brasil foram avaliados. A média da contagem de leucócitos foi de 41,5 x 10^9/L. O intervalo de tempo entre a coleta da amostra e o processamento da amostra para a análise citogenética foi 24 horas (n = 39), > 24 horas (n = 55), e 3 casos não foram informados. A porcentagem de amostras conclusivas foi significativamente maior para as amostras processadas até 24 horas após a coleta comparada com amostras processadas após 24 horas da coleta (77% e 23%, respectivamente; p = 0,009, teste exato de Fisher). A citogenética convencional foi informativa em 61% (n = 59) (normal = 24 [41%] e anormal = 35 [59%]) e inconclusiva em 39% (n = 38). De acordo com a estratificação de risco integrado clínico, citogenético e molecular, pacientes com LMA foram classificados como baixo risco (n = 13; 13%), risco intermediário (n = 21, 22%), alto risco (n = 35, 36%) e inconclusivo (n = 28, 29%). O fator definidor do risco integrado foi a contagem de leucócitos em 8 (8%) pacientes, citogenética em 39 (40%) (normal = 14, complexo = 12, outras alterações não recorrentes = 5, del5q = 3, -7 = 1, 11q = 1, inv3 = 1, t(9;22) = 1, 17p = 1), avaliação molecular em 12 (13%) (RUNX1-RUNX1T1 = 4, CBFB-MYH11 = 2, mutação FLT3 = 6), contagem de leucócitos e avaliação molecular em 1 (1%) (mutação FLT3), citogenética e molecular em 9 pacientes (9%) (t(8;21) e RUNX1-RUNX1T1 = 5, cariótipo normal e mutação NPM1 = 2, cariótipo normal e mutação FLT3 = 2). **Conclusão:** Os resultados indicam a factibilidade da aplicação do risco integrado clínico, citogenético e molecular em um estudo multicêntrico brasileiro e indicam que a citogenética convencional é uma ferramenta relevante na estratificação de risco nos pacientes com LMA.

445 A IMPORTÂNCIA DO MÉTODO DE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL NA DETECÇÃO DE ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Silva FB, Trevisan P, Topazio BA, Queiroz LB, Ortigara N, Fontenele ES, Sousa TA, Jesus ALDC, Barbosa JA, Cornélio DA

Sabin Medicina Diagnóstica, 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 foram incorporadas na classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2008 e permitiu um melhor entendimento sobre a patogênese da doença e a classificação das LMAs em grupos distintos. Os critérios usados para definição prognóstica e estratificação de risco dos pacientes com LMA são realizados de acordo com as recomendações do European LeukemiaNet e incluem a contagem de leucócitos ao diagnóstico e detecção de alterações citogenéticas e moleculares nas células leucêmicas. As anormalidades citogenéticas adquiridas ocorrem em aproximadamente 55% 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. **Objetivo:** Evidenciar a importância do método de citogenética convencional na definição de anormalidades cromossômicas em pacientes com LMA de novo. **Métodos:** Foram realizados dois cultivos celulares *in vitro* (24 e 48 horas) de amostras de medula óssea de pacientes com LMA de novo. Os cromossomos metafásicos com banda GTW foram analisados no sistema de cariotipagem BandView (ASI), e os cariótipos foram descritos de acordo com o ISCN 2016. **Resultados:** Foram selecionados um total de trinta pacientes (homem = 16; mulher = 14) com LMA de novo (excluindo leucemia promielocítica aguda), de acordo com a OMS. A média de idade dos pacientes foi de 49 anos e a média da contagem de leucócitos foi de 53,6 x 10^9/L. Desse grupo de pacientes, 10/30 (33%) apresentaram um cariótipo normal, e 20/30 (67%) apresentaram um cariótipo alterado. A citogenética permitiu a definição da t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 em três casos e da inv(16)(p13.1q22); CBFB -MYH11 em dois casos. No grupo de pacientes que apresentaram um cariótipo alterado também foi observada uma deleção no braço longo do cromossomo 5, com a presença de uma alteração numérica adicional (45,XX,del(5)(?q22q35),-18[6]/46,XX[7] (n = 1) e a t(3;3)(q21.3q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) (n = 1). Além disso, foi observado um caso raro de cariótipo tetraploide com a presença de uma possível alteração estrutural (4692,XX,?del(16)(q12-13q22)[5]/46,XX[16]). Por meio da análise citogenética foi definido cariótipo complexo (3 anormalidades cromossômicas) em cinco casos. No grupo de pacientes que apresentaram cariótipo complexo foi observada a monossomia dos cromossomos 5 e 7 em dois casos. Sete casos apresentaram outras anormalidades estruturais e/ou numéricas não recorrentes. **Conclusão:** Os resultados demonstram a importância da citogenética convencional em pacientes com LMA, pois a detecção de alterações cromossômicas identificadas em 67% das amostras orienta a decisão dos médicos em relação a diagnóstico e tratamento, e tem o potencial de predizer sobrevida nesse grupo de pacientes.

446 DETECÇÃO DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS SECUNDÁRIAS À T(15;17)(Q24;Q21) EM PACIENTES COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Silva FB, Trevisan P, Topazio BA, Queiroz LB, Ortigara N, Fontenele ES, Sousa TA, Jesus ALDC, Barbosa JA, Cornélio DA

Sabin Medicina Diagnóstica, Brasil

Introdução: A leucemia promielocítica aguda (LPA) ocorre em aproximadamente 10% dos casos de leucemia mieloide aguda, sendo caracterizada pelo acúmulo de promielócitos imaturos na medula óssea e pela presença da t(15;17)(q24;q21). A translocação t(15;17) origina a fusão entre o gene do receptor do ácido retinoico (RAR) e o gene da leucemia promielocítica (PML), resultando no gene quimérico PML-RAR, responsável pelo bloqueio da diferenciação dos promielócitos e pela indução de proliferação celular anormal. Pacientes com t(15;17)(q24;q21) PML-RAR são tratados com ácido all-trans retinoico (ATRA) e com trióxido de arsênio (ATO), apresentando um bom prognóstico. Alterações cromossômicas adicionais (ACAs) à t(15;17) podem ocorrer em pacientes com LPA, entretanto, o impacto das ACAs no prognóstico e na resposta ao tratamento ainda é incerto. **Objetivo:** Descrever a frequência de ACAs à t(15;17) em pacientes com LPA atendidos no Sabin Medicina Diagnóstica. **Métodos:** As células de medula óssea de pacientes com LPA foram cultivadas *in vitro*, em curto prazo, e por 48 horas. Os cromossomos metafásicos com banda GTW foram analisados no sistema de cariotipagem BandView (ASI), e os cariótipos foram descritos de acordo com o ISCN 2016. **Resultados:** Amostras de medula óssea de dezesseis pacientes com LPA foram analisadas citogeneticamente de maio de 2017 a junho de 2018, sendo 10 mulheres e 6 homens, com média de idade de 39 anos. Foi possível a obtenção de metáfases em todas as amostras, e todos os pacientes apresentaram a t(15;17), sendo que 37,5% deles (6/16) apresentaram também ACAs. A trissomia do 8 foi a alteração secundária mais comum, presente em 50% (3/6) dos pacientes com ACAs do presente estudo, sendo também a ACA recorrente mais comum descrita em outros artigos sobre LPA. Dois (33%) dos 6 pacientes com ACAs apresentaram o isocromossomo de 17q derivado da t(15;17), que normalmente contém uma cópia adicional de PML-RAR, o que é considerado um fator negativo no prognóstico por alguns autores. Um paciente apresentou cariótipo complexo, onde, além da t(15;17), foram detectadas alterações nos cromossomos 2, 6, 10 e a presença de dois cromossomos marcadores de origem genética não identificada. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou a ocorrência de ACAs t(15;17) detectadas pela análise de citogenética convencional em 37,5% dos pacientes com LPA, revelando um amplo espectro de alterações secundárias à t(15;17) que podem ser importantes para o processo de transformação leucêmica.

447 SLIT-ROBO PATHWAY IS CLINICALLY RELEVANT AND REPRESENTS A POTENTIAL TARGET IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA

Weinhuser I[a], Pereira-Martins DA[a], Ortiz C[a], Koury LC[a], Deus-Wagatsuma VM[a], Bittencourt R[b], Pagnano K[c], Fagundes EM[d], Lucena-Araujo A[e], Rego EM[a]

[a] *Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil / Centro de Terapia Celular (CTC), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

[b] *Divisão de Hematologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil*

[c] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

[d] *Divisão de Hematologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*

[e] *Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*

Introduction: One signaling pathway that has been repeatedly described to be epigenetically modulated in solid tumors such as breast and lung cancer is the Slit-Robo axis. Initially, Slit-Robo was discovered to direct axon guidance during the development of the central nervous system. Recently, Amodeo et al (Amodeo et al. Cell Rep. 2017) demonstrated that Slit2 protein is upregulated in PML $^{=}$ cells and PML/SLIT axis regulates sensitivity to the PML-targeting drug arsenic trioxide in primary Gliobastoma cells. To our knowledge, only Slit-Robo gene expression studies to correlate clinical outcome in AML have been conducted so far, but no functional study was executed. Thus, we decided to evaluate the SLIT2 transcript levels in APL patient samples retrospectively to clinical outcomes and conduct functional studies to detect the role of SLIT2 in APL. **Methods:** Overall, 94 patients (age: 9 – 73 y) with newly diagnosed APL enrolled in the International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia (IC-APL) study were included, along with five bone marrow mononuclear cells from healthy donors (BM = 5) (age: 18 – 60 y). Patients were treated as in the APL2005 trial (PETHEMA/HOVON), except for replacing idarubicin by daunorubicin for cost and availability reasons. Patients were dichotomized into "lower" and "higher" SLIT2 expression groups considering survival receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and the C index. Cell cycle evaluation, proliferation curve and Ki-67 staining, colony formation and apoptosis assays (annexin V/PI) were performed in PML-RAR^{+} - NB4 (ATRA-sensitive), NB4R2 (ATRA-resistant) cell lines and four primary APL samples (age: 25 – 47 y) treated with the human recombinant SLIT2 protein (50 ng/mL) for 24 to 72h. **Results:** SLIT2 expression was higher in APL patients compared to control samples (p = .01). Baseline characteristics were similar between patients with low and high SLIT2 levels, except for a higher white blood cell (WBC) count in patients with low SLIT2 expression (p = .024). Patients with lower SLIT2 expression had a lower 5-year OS rate (68%, 95% CI: 45 – 83%) compared to those with higher expression (84%, 95% CI: 73 – 91%). This result was consistent with the multivariable proportional hazard analysis (HR: 1.02; 95% CI: 1.01 – 1.03; p = .001). Patients with low SLIT2 expression presented a lower 5-year DFS rate (79%, 95% CI: 48 – 92%) compared to high SLIT2 expression (96%, 95% CI: 64 – 97%) (HR: 5.1; 95% CI: 1.01 – 26.4; p = .021). Concomitantly, in patients with low SLIT2 expression the CIR rate was enhanced compared to high SLIT2 expression (21% vs. 11%) (p = .03). SLIT2 treatment reduced the proliferation (NB4: 35% and NB4R2: 42% compared with vehicle treatment) and clonogenicity (lower than 40%) in both cell lines (p = .001) and in APL primary (17% in SLIT2 treatment; p = .01) cells. Additionally, SLIT2 increased the % of apoptosis for 24 h (p = .001), 48 h (cell lines) (p = .01) and 72h in APL primary cells (p = .03). Cell cycle analysis revealed reduction of NB4 in the G2-phase/mitosis (vehicle: 16% ± 1.06 vs. SLIT2: 8% ± 1.7) (p < .001) after 72h. **Conclusion:** This study indicates that SLIT2 transcript levels may predict poor outcomes in APL patients treated with ATRA and anthracycline-based chemotherapy. The functional evaluation

implies that SLIT2 represses APL cell growth and colony formation and induces apoptosis. Therefore, SLIT2 may serve as a potential target for new APL therapeutic approaches.

448 BMSCS MITOCHONDRIAL TRANSFER TO AML CELLS REESTABLISHES NORMAL MTROS LEVELS AND INCREASES THE PROLIFERATION USING CO-CULTURE MODELS

Nascimento MCD[a], Martins DAP[a], Wagatsuma VMD[a], Machado-Neto JA[b], Rego EM[a]

[a] *Centro de Terapia Celular (CTC), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

Introduction: Bone marrow mesenchymal stromal cells (BMSCs) comprise a population of multipotent cells with immunoregulatory properties and the capability of secreting growth factors, playing a key role in the regulation of hematopoiesis. In light of these properties, some studies provide an analysis of the relations established between normal hematopoietic stem-cells (HSCs) and BMSCs when exposed to co-culture. Jing et al (Haematologica, 2010) demonstrate in these kinds of co-culture arrangements the generation of three distinct cells populations: non-adherent cells (supernatant), phase-bright cells (adhered to the surface of BMSCs), and phase-dim cells (beneath the MSCs). Furthermore, recent data pointed to the association of disease progression in AML with the evidence of functional mitochondria (mt), and reactive oxygen species' (ROS) transference from BMSCs to the blast cells. Nevertheless, the differential performances in these transference processes among normal and leukemic-BMSCs in co-culture systems in each of those distinct cell populations were not established. **Objectives:** To evaluate the presence of a favoring environment for proliferation of AML's malignant cells provided by leukemic-BMSCs through the reduction of the cellular damage at level of total and mtROS production associated with mt transference in co-culture systems. **Methods:** BMSCs were isolated from BM aspirates from healthy and leukemic subjects (age: 18 – 65 y) by adherence method. All BMSCs were tested for CD73, CDw90 and CD105, and were absent for CD34/CD45. For co-culture experiments, 3 AML lineages (Kasumi1, OCI/AML3, and THP1) were used after synchronization by double thymidine block and the collection of fractions, following the protocol of Jing et al. Cells were evaluated for total (H2DCFDA) and mt (MitoSOX) ROS production, mt number (Mitotracker) and proliferation (Ki-67 staining) after 3 and 5 days of co-culture. For phase-bright/dim cells, the analyses were conducted discriminating CD45+/CD73+ cells. **Results:** AML cells (CD45+) have an almost 2.5-fold increase in proliferation in all 3 populations after co-culture with leukemic-BMSCs but not after co-culture with normal-BMSCs. The $CD45^+$ cells in phase-bright/dim have a low proliferation rate in co-culture with normal-BMSCs compared with the leukemic cells. In 5 days, the leukemic-BMSCs ($CD73^+$) increased 20-fold the mitotracker staining compared with 3 days, implying that AML blasts stimulate BMSCs to produce more mt, albeit the normal-BMSCs present the same mitotracker levels in 3 and 5 days. Additionally, the mtROS levels decrease by 10-fold in 5 days compared with 3 days in leukemic-BMSCs, but not in normal-BMSCs, suggesting mt mediated recover in leukemic-BMSCs after co-culture. Finally, total ROS decreased 2-fold in $CD45^+$ cells after co-culture with leukemic-BMSCs for 5 days, but not in its normal counterpart. **Conclusion:** In essence, these findings suggest different mechanisms of mitochondrial donation from BMSCs to AML blasts. Moreover, the study provides an important step in the understanding of the complex nature of tumor metabolism, not only in the malignant cell but also within the microenvironment which supports it.

449 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM BLASTOS "CUP-LIKE"– ASSOCIAÇÃO COM MUTAÇÃO NPM1 E FLT3

Silva MCA[a], Sthel VM[b], Gonalves MV[c], Sandes AF[c], Barroso RS[a], Kimura EYS[c], Barbosa MCR[c], Ferrari MLC[c], Pesquero JB[c], Yamamoto M[c]

[a] *Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-USP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP), São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: O diagnóstico e a classificação das leucemias mieloides agudas (LMA) baseiam-se em achados morfológicos, citogenéticos e moleculares. LMAs com blastos cup-like (CL) têm sido associadas a maior frequência de mutação dos genes FLT3-ITD e NPM1. Neste estudo avaliamos a relação dos CL com os principais fatores de prognóstico nas LMA. **Método:** Foram estudados 74 pacientes (rel M/F 1, idade mediana 60,5 anos, var 17- 88 anos), com diagnóstico consecutivo de LMA (exclusão das LMA FAB-M3, M4 e M5) e que tinham estudo prévio dos genes FLT3 e NPM1. Foram considerados morfologia "CL" os blastos com invaginação nuclear de coloração mais tênue, em formato de bolso/taça com profundidade medindo 25% do diâmetro nuclear. Dois observadores independentes e sem o conhecimento de outros resultados determinaram as percentagens dos CL (200 blastos contados), através da análise morfológica de lâminas de sangue e medula óssea, coradas pelo MGG ao diagnóstico e arquivadas no laboratório. Valores discordantes foram resolvidos após análise de um terceiro examinador. Os resultados foram comparados com as características clínico-laboratoriais, imunofenotípicas e genético-moleculares ao diagnóstico (cariótipo banda G e mutação FLT3-ITD, NPM1). Os resultados finais das porcentagens de CL foram classificados em 3 grupos: A (< 5%); B (5-9%) e C (10%). Análise estatística foi realizada com testes *t*-Student e X^2 e Fisher. **Resultados:** Os CL variaram de 0 a 30%; a maioria (n = 63, 85%) tinha C-L < 5% (A); 4 (5,4%) eram B e apenas 7 (9%) tinham 10% (C). Havia predomínio de mulheres no C (rel. M/F 0,4. Não houve diferença na idade dos pacientes entre os 3 grupos. A leucometria mediana ao diagnóstico foi maior no grupo com CL 10% (C) (69 x 10^9/L var. 1,9-202 x 10^9/L) vs. B (22,7 x 10^9/L, var 12-28,4 x 10^9/L) vs. A (12,8 x 10^9/L, var 1,2 -212 x 10^9/L) (CxA p = 0,002). Na imunofenotipagem, maior porcentagem dos CL associou-se a menor positividade do CD34: C (14%, 1/6) vs. B (100%, 4/4) vs. A (77%, 48/62) (CxA p < 0,002) e houve uma tendência semelhante com a positividade do HLA-DR: C (50%, 3/6) vs. B (100%, 4/4) vs. A (87%, 47/54) (CxA p = 0,06). O cariótipo foi normal em 16/45 (35%) dos casos do A, 3/6 (50%) de B e em 1/3 de C. Nesta coorte, 11/74 (15%) casos tinham FLT3-ITD. As FLT3-M eram mais frequentes no C (n = 3/7, 43%) vs. B (n = 1/4, 25%) vs. A (n = 7/63, 11%) (CxA p = 0,055). Ao todo, 12/70 casos (17%) tinham mutação do NPM1 que eram também mais frequentes no grupo C (6/7; 85,7%) vs. B (0/4) vs. A (6/59, 10%) (CxA p < 0,001). **Discussão:** A identificação de características que possam rapidamente sugerir alterações genético-moleculares são importantes. Neste contexto, avaliação morfológica faz parte do diagnóstico de todas as leucemias. Estudos anteriores identificaram a associação de CL com maior leucometria, imunofenótipos imaturos, cariótipo normal e mutações do NPM1 e FLT3ITD. De nota, nosso estudo identificou estas associações de modo objetivo e relevante com o corte 10% (salvo o cariótipo, não comparável devido ao "n" pequeno). Curiosamente, pelo menos três estudos, assim como o nosso, apontam predomínio feminino em casos de LMA com CL. Estudos recentes por microscopia eletrônica sugerem acúmulo de mitocôndria na região CL que poderia estar relacionado à patogênese destas LMA. **Conclusão:** A avaliação morfológica com identificação dos blastos CL não é difícil, e nosso estudo pode validar o método, predizendo com alto grau de confiabilidade características imunofenotípicas e moleculares nos casos NPM1-M.

450 SIGNIFICADO PROGNÓSTICO DA EXPRESSÃO GÊNICA DE REGULADORES CELULARES DA APOPTOSE EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Silva ABA[a,b], Coelho-Silva JL[a,b], Traina F[a,b]

[a] *Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[b] *Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Objetivos: Em virtude de sua heterogeneidade clínica e molecular, a identificação de alterações moleculares relacionadas ao diagnóstico e prognóstico é de especial interesse em leucemia mieloide aguda (LMA). O equilíbrio entre crescimento celular, diferenciação e apoptose afeta diversas redes celulares, e a regulação aberrante em quaisquer desses processos pode desencadear processos neoplásicos. Por ser um importante mecanismo supressor tumoral, a apoptose possui evidente efeito no estabelecimento de clones neoplásicos e é especialmente importante para resposta dos pacientes à quimioterapia, uma vez que a ação dessas drogas é dependente do processo celular. Apesar de evidente, a investigação da função clínica de genes que regulam a apoptose tem

sido pouco explorada em LMA. Diante disso, o presente trabalho objetivou avaliar a expressão gênica de componentes das vias apoptóticas em pacientes com LMA e verificar suas funções como preditores clínicos e prognósticos. **Metodologia:** O trabalho foi desenvolvido utilizando dados clínicos e genômicos provenientes do estudo de LMA do grupo The Cancer Genome Atlas e disponibilizados publicamente pelo cbioportal.org. Foram selecionados 12 genes relacionados à apoptose e regulados trasncricionalmente (CASP3, CASP6, CASP8, CASP9, APP, BBC3, BIRC4, FAS, FADD, BNIP2, BIM, BID). Os pacientes foram dicotomizados de acordo com a mediana de expressão para cada um dos genes e foram avaliados quanto aos desfechos sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) pelos métodos de regressão de Cox e Kaplan-Meyer. As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos através dos testes de Mann-Whitney ou Kruskall-Wallis e as variáveis categóricas pelos métodos de Teste exato de Fischer ou qui-quadrado, quando apropriados. Todos os testes foram analisados como Two-sided e com de 0,05. **Resultados e discussão:** A coorte incluiu pacientes adultos com LMA e mediana de idade ao diagnóstico de 58 anos (18 a 88 anos), e foi composta por 173 pacientes, dos quais 92 (54%) foram do sexo masculino. A alta expressão de FADD e BCL2L11 foram associadas a piores desfechos clínicos quanto a SG (p = 0,02 e p = 0,001, respectivamente) e SLD (p = 0,01 e p = 0,007, respectivamente). A expressão de BCL2L11 foi independentemente associada a SG (p = 0,007; HR: 1,001 IC95%: 1,0001 – 1,01) e SLD (p = 0,011; HR: 1,001 IC95%: 1,0001 – 1,01) utilizando idade, leucócitos e risco citogenético como confundidores. Os genes CASP3 (p = 0,021) e CASP6 (p = 0,007) predizem prognóstico para pacientes com LMA quanto a SG, mas não são independentes dos confundidores listados anteriormente. Expressão gênica diferencial foi observada para CASP3, CASP6 e BCL2L11 quando avaliados de acordo com o risco citogenético, quando se observou o aumento da expressão de CASP3 e CASP6 em pacientes de risco aumentado (p = 0,001 e p < 0,001, respectivamente), enquanto que em BCL2L11 a expressão diminui com o aumento do risco (p = 0,015). Similarmente, pacientes mais jovens possuem menores níveis de expressão de CASP3 ou CASP6 (p = 0,033 e p < 0,001, respectivamente) ou maiores níveis de expressão de BCL2L11 (p = 0,017). Nenhuma associação foi identificada para os demais genes listados. **Conclusão:** A expressão de BCL2L11 é independentemente associada a piores desfechos clínicos quanto a SG e SLD em LMA, enquanto os componentes reguladores/efetores da apoptose CASP3, CASP6 e FADD têm suas funções como preditores clínicos associados a risco citogenético e idade dos pacientes.
Apoio: FAPESP.

451 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM BLASTOS "CUP-LIKE" – ASSOCIAÇÃO COM MUTAÇÃO NPM1 E FLT3

Silva MCA[a], Sthel VM[b], Goncalves MV[a], Sandes AF[a], Barroso RS[a], Kimura EYS[a], Barbosa MCR[a], Chaufaille ML[a], Pesquero JB[a], Yamamoto M[a]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: O diagnóstico e a classificação das leucemias mieloides agudas (LMA) baseiam-se em achados morfológicos, citogenéticos e moleculares. LMAs com blastos cup-like (CL) têm sido associadas a maior frequência de mutação dos genes FLT3-ITD e NPM1. Neste estudo, avaliamos a relação dos CL com os principais fatores de prognóstico nas LMA. **Método:** Foram estudados 74 pacientes (rel M/F 1, idade mediana 60,5 anos, var 17- 88 anos), com diagnóstico consecutivo de LMA (exclusão das LMA FAB-M3, M4 e M5) e que tinham estudo prévio dos genes FLT3 e NPM1. Foram considerados morfologia "CL" os blastos com invaginação nuclear de coloração mais tênue, em formato de bolso/taça com profundidade medindo 25% do diâmetro nuclear. Dois observadores independentes e sem o conhecimento de outros resultados determinaram as percentagens dos CL (200 blastos contados), através da análise morfológica de lâminas de sangue e medula óssea, coradas pelo MGG ao diagnóstico e arquivadas no laboratório. Valores discordantes foram resolvidos após análise de um terceiro examinador. Os resultados foram comparados com as características clínico-laboratoriais, imunofenotípicas e genético-moleculares ao diagnóstico (cariótipo banda G e mutação FLT3-ITD, NPM1). Os resultados finais das % de CL foram classificados em 3 grupos: A (< 5%); B (5%-9%) e C (10%). Análise estatística foi realizada com testes t-Student e X^2 e Fisher. **Resultados:** Os CL variaram de 0% a 30%; a maioria (n = 63, 85%) tinha C-L < 5% (A); 4 (5,4%) eram B e apenas 7 (9%) tinham 10% (C). Havia predomínio de mulheres no C (rel. M/F 0,4). Não houve diferença na idade dos pacientes entre os 3 grupos. A leucometria mediana ao diagnóstico foi maior no grupo com CL 10% (C) (69 x 10^9/L var. 1,9-202 x 10^9/L) vs. B (22,7 x 10^9/L, var 12-28,4 x 10^9/L) vs. A (12,8 x 10^9/L, var 1,2-212 x 10^9/L) (CxA p = 0,002). Na imunofenotipagem, maior % dos CL associou-se a menor positividade do CD34:C (14%, 1/6) vs. B (100%,4/4) vs. A (77%, 48/62) (CxA p < 0,002) e houve uma tendência semelhante com a positividade do HLA-DR:C (50%, 3/6) vs. B (100%, 4/4) vs. A (87%, 47/54) (CxA p = 0,06). O cariótipo foi normal em 16/45 (35%) dos casos do A, 3/6 (50%) de B e em 1/3 de C. Nesta coorte, 11/74 (15%) casos tinham FLT3-ITD. As FLT3-M eram mais frequentes no C (n = 3/7, 43%) vs. B (n = 1/4, 25%) vs. A (n = 7/63, 11%) (CxA p = 0,055). Ao todo, 12/70 casos (17%) tinham mutação do NPM1 que eram também mais frequentes no grupo C (6/7; 85,7%) vs. B (0/4) vs. A (6/59, 10%) (CxA p < 0,001). **Discussão:** A identificação de características que possam rapidamente sugerir alterações genético-moleculares são importantes. Neste contexto, avaliação morfológica faz parte do diagnóstico de todas as leucemias. Estudos anteriores identificaram a associação de CL com maior leucometria, imunofenótipos imaturos, cariótipo normal e mutações do NPM1 e FLT3ITD. De nota, nosso estudo identificou estas associações de modo objetivo e relevante com o corte 10% (salvo o cariótipo, não comparável devido ao "n" pequeno). Curiosamente, pelo menos três estudos, assim como o nosso, apontam predomínio feminino em casos de LMA com CL. Estudos recentes por microscopia eletrônica sugerem acúmulo de mitocôndria na região CL, que poderia estar relacionado à patogênese destas LMA. **Conclusão:** A avaliação morfológica com identificação dos blastos CL não é difícil e nosso estudo pode validar o método, predizendo com alto grau de confiabilidade características imunofenotípicas e moleculares nos casos NPM1-M.

452 LEUCEMIA DE MASTÓCITOS ASSOCIADA A LMA *VERSUS* LEUCEMIA MIELOMASTOCÍSTICA – UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

Netto MHN[a], Castro IN[b], Vescovi MG[a], Silva RG[a], Maekawa Y[a], Silva ACT[a], Silva MCA[a], Chereghini AT[a], Sandes AF[a]

[a] *Grupo Fleury, Brasil*
[b] *ABC Cancer, Brasil*

Introdução: Leucemia de mastócitos (LMsc) é um subtipo de mastocitose sistêmica caracterizada por expansão leucêmica de mastócitos imaturos na medula óssea (> 20%) e outros órgãos. Apesar de ser uma condição rara, LMsc pode apresentar diferentes formas e variantes clínicas. Dentre elas, LMsc pode estar associada a outras neoplasias hematológicas não mastocitárias (NHNM), inclusive casos de leucemia mieloide aguda (LMA). Nestes casos, além da infiltração de mastócitos, a medula óssea apresenta > 20% de mieloblastos. Estes casos devem ser diferenciados de leucemia mielomastocítica aguda (LMMsc), uma condição na qual existe uma LMA associada com infiltração de mastócitos atípicos que não preenchem critérios para mastocitose sistêmica. Uma classificação mais específica e, portanto, diferencial entre LMsc e LMMsc deve ser empregada de modo a melhorar o diagnóstico, o prognóstico e a seleção de pacientes na prática clínica. **Relato de caso:** Homem, 52 anos, com quadro de leucocitose com desvio à esquerda e blastos em sangue periférico. Foi encaminhado aspirado medular para realização de imunofenotipagem por citometria de fluxo de oito cores, sendo detectadas duas populações distintas. A primeira população era composta por 21% de células de linhagem mieloide imaturas que expressavam os antígenos CD117, CD34, CD13, CD33, HLA-DR e CD45, associada a expressão anômala de CD7. A segunda população era composta por 58% de células com diferenciação mastocística que expressam os antígenos CD117 de elevada intensidade, CD203c, CD123 de elevada intensidade e CD25, em associação à expressão de CD45, CD13, CD33, CD38 e ausência de expressão dos antígenos CD34, HLA-DR, CD2 e CD30. A análise morfológica idetentificou, além da presença de mieloblastos, infiltração importante por mastócitos anômalos e imaturos, caracterizados por núcleos bi ou multilobulados (promastócitos/mastócitos atípicos tipo II). A pesquisa da mutação D816V no gene c-KIT por método molecular foi positiva. **Discussão:** O diagnóstico diferencial entre LMsc e LMMsc é extremamente desafiador. Triptase sérica costuma estar elevada em ambas as entidades e a avaliação morfológica também não é útil para a diferenciação, uma vez que a presença de promastócitos é comum em ambas as doenças. Dessa forma, para caracterização de LMsc, os seguintes critérios de mastocitose sistêmica

devem ser considerados: imunofenótipo anômalo, especialmente a expressão do antígeno CD25, e a presença da mutação KITD816V. Nosso caso apresentava ambas as alterações, sendo diagnosticado como Leucemia de Mastócitos associado a Neoplasia Hematológica Não Hematopoiética (LMA). O diagnóstico acima descrito, compatível com leucemia de mastócitos, segue as determinações da Organização Mundial de saúde para MCL e, portanto, leva em consideração os aspectos moleculares, fenotípicos e patológicos da doença. No entanto, a LMMsc ainda não é reconhecida pela classificação da OMS. A complexidade da neoplasia objeto desse estudo implica em vários questionamentos no momento do diagnóstico do paciente e até diferenciação entre outras neoplasias. Por sua vez, isso implica na necessidade de uma melhor classificação e diferenciação dela, de modo a melhorar seu prognóstico e direcionamento terapêutico. Espera-se que, num futuro próximo, tais critérios venham a ser adotados e integrem as novas classificações de neoplasias mastocitárias.

453 TOXOCARÍASE COMO COMPLICAÇÃO INFECCIOSA EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Cunha AC[a], Seguti ACFS[a], Sanches MDS[a], Mendona MVA[a], Rosa DAA[a], Júnior RCS[a], Moraes LD[a], Guimarães MX[a], Ferreira FSB[a,b], Xavier FD[a,b]

[a] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Hospital Sírio-Libanês, Unidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil*

Objetivos: Descrever um caso de toxocaríase em paciente com Leucemia Mieloide Aguda após terapia de indução. **Materiais e métodos:** Pesquisa de prontuário, anamnese e revisão bibliográfica no Pubmed. **Resultados:** Paciente ILSM, masculino, 40 anos, diagnosticado com Leucemia Mieloide Aguda de alto risco (M5, com rearranjo do MLL ao FISH e com cariótipo sem crescimento) em novembro de 2016. Submetido a indução com D3A7, atingiu remissão completa. Foi programado tratamento com duas consolidações com citarabina em altas doses e transplante alogênico. Porém, em dezembro de 2017, após a indução, desenvolveu quadro de febre diária, vespertina, eosinofilia (1622/mm^3) e múltiplos nódulos hepáticos vistos na tomografia. A biópsia dos nódulos revelou a presença de processo inflamatório supurativo e fibrose com caracteres de borda e conteúdo de abscesso hepático. As culturas para bactéria, fungos e tuberculose foram negativas. O paciente recordou-se que havia adotado um filhote de cachorro (um mês de vida) algumas semanas antes de adoecer. Diante da indefinição diagnóstica e da história clínica, foi solicitada sorologia para toxocaríase, que foi reagente com altos títulos (1/1024). Foi iniciado tratamento com albendazol na dose de 400 mg de 12/12 horas, com resolução completa dos nódulos hepáticos e da eosinofilia. O tratamento foi realizado por 5 dias e mantido na dose de 400 mg diariamente até o pós-transplante, por orientação da infectologia. **Discussão:** O nosso paciente encontrava-se em excelente estado geral e em remissão completa quando iniciou quadro de febre diária e eosinofilia, com a presença de múltiplos nódulos hepáticos. A principal hipótese foi de abscesso hepático. Porém, o diagnóstico etiológico foi um grande desafio, pois a cultura e as pesquisas diretas foram negativas e os achados eram inespecíficos ao anatomopatológico. O fato de manter um bom estado geral e a história de ter adotado um cachorro levantaram a hipótese de toxocaríase, pois esta é transmitida pelas fezes de filhotes. A sorologia em altos títulos fez com que a equipe iniciasse o tratamento com resolução dos abcessos hepáticos e da eosinofilia. Este tipo de acometimento é extremamente incomum em pacientes com Leucemia Mieloide Aguda, e não há relato de caso semelhante no Pubmed, porém, deve entrar no diagnóstico diferencial de pacientes com eosinofilia e acometimento visceral. **Conclusão:** No caso em questão foi possível observar uma apresentação incomum de toxocaríase em paciente pós-quimioterapia de indução, com boa resposta ao tratamento específico.

454 ÚLCERA GENITAL ASSOCIADA AO USO DE ATRA EM PACIENTE COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: RELATO DE CASO

Caldas LM[a], Araujo NC[a], Pereira CCA[a], Assis LHDS[a], Fiscina L[b], Góes MAB[a], Caminha LL[a], Schriefer AL[a], Bomfim G[a], Salvino MA[a]

[a] *Hospital das Clínicas, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[b] *Hospital São Rafael, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução e objetivos: A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é uma variante da Leucemia Mieloide Aguda considerada de bom prognóstico, devido, em grande parte, à responsividade à terapia de diferenciação com o ácido all-trans-retinoico (ATRA), com altas taxas de respostas completas. Seus principais efeitos adversos são cefaleia, xerodermia, xerostomia, hipertrigliceridemia, além da síndrome de diferenciação. Relatamos aqui o caso de um paciente com desenvolvimento de úlceras genitais durante regime quimioterápico de indução para LPA, acompanhado no serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas – UFBA. **Relato de caso:** RSQ, masculino, 56 anos, diagnosticado com LPA em fevereiro de 2018. Admitido com queixa de astenia, epistaxe e petéquias difusamente, iniciados há 45 dias. Hemograma da admissão evidenciou pancitopenia (Hb 7,3 g/dL; Leucograma 450/mm^3 e Plaquetas 30.000/mm^3). Iniciou ATRA 45 mg/m^2 diário e, após 7 dias de seu uso, Mitoxantrona 12 mg/m^2, 4 doses em dias alternados. Após 16 dias do início do ATRA, cursou com aparecimento de lesão ulcerada em base de pênis, em média, com 1 cm de maior diâmetro, centro necrótico e bordas eritematosas, pouco dolorosa. Evoluiu posteriormente com surgimento de novas lesões semelhantes, totalizando 3, 2 em base e 1 em corpo de pênis. Cursou com drenagem de secreção purulenta local e febre, sendo introduzida antibioticoterapia (meropenem e teicoplanina), além de aciclovir em dose terapêutica e penicilina benzatina 2.400.000 UI em dose única (VDRL não reagente, repetido em duas ocasiões). Diante da não melhora, levantada hipótese de úlcera genital associada ao ATRA, com introdução de dexametasona 20 mg/dia após 25 dias do início do mesmo, optanso-se pela suspensão do ATRA 33 dias após seu início. Paciente apresentou melhora progressiva das lesões, sem surgimento de novas. Associado a cuidados locais, evoluiu com cicatrização completa. Devido à sensibilidade da sua localização, não foi realizada biópsia da lesão. Paciente atingiu resposta morfológica completa em mielograma. Realizou consolidações com uso de ATRA conforme previsto em protocolo, sem recorrência. Aplicado algoritmo de Naranjo, o qual define o grau de suspeição da toxicidade, com valor de 5 (provável causa do evento). **Discussão:** O ATRA induz diferenciação terminal e apoptose das células promielocíticas leucêmicas e, em combinação com outros quimioterápicos, tornou a LPA curável na maioria dos casos. Complicações dermatológicas são frequentes, sendo as principais delas o ressecamento de pele e mucosa, as erupções cutâneas, o prurido e a alopecia, e devem ser sempre consideradas durante o seu uso. Lesão ulcerada em região genital é uma complicação rara, com poucos casos descritos, geralmente com aparecimento entre 9 e 22 dias do início do seu uso e cujo mecanismo ainda não está bem elucidado. A recorrência da lesão não é característica, não contraindicando seu uso posterior. Neste caso, diante das características das lesões e sua evolução favorável com uso de corticoterapia e melhora após suspensão do ATRA, concluiu-se tratar de um efeito adverso associado ao uso do mesmo, não repetido em exposições subsequentes. **Conclusão:** Diante do efeito benéfico do ATRA, em casos de farmacodermia com úlcera genital, sugere-se continuar seu uso, individualizando a indicação de suspensão. É importante questionar e reconhecer tal efeito adverso para que possam ser tomadas as medidas adequadas, além de prevenir possíveis complicações, como Síndrome de Fournier.

455 NP73 HAD NO IMPACT IN ATO-INDUCED APOPTOSIS IN APL CELL LINES

Ortiz C, Pereira-Martins DA, Weinhuser I, Yamamoto LA, Schiavinato JLDS, Deus-Wagatsuma VM, Rego EM

Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil / Centro de Terapia Celular (CTC), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Introduction: Lucena-Araujo et al (Lucena-Araujo AR. Blood, 2015) demonstrated that the ratio of Np73/TAp73 may predict poor outcomes in APL patients treated with ATRA and anthracycline-based chemotherapy in an International Consortium of Acute Promyelocytic Leukemia study (IC-APL study). Also, in vitro assays exhibited that the increased expression of Np73 isoform induced apoptosis resistance in primary APL blast cells treated with cytarabine, but it does not have an impact in ATRA-induced cellular differentiation. However, it is necessary to evaluate those effects in

the context of arsenic trioxide (ATO), especially because recent clinical studies suggest that the clinical heterogeneity outcomes could be significantly reduced or even abolished in light of the current arsenic trioxide (ATO)-based therapies. **Aims:** Here, we analyzed the effect of Np73 overexpression on ATO-induced apoptosis in PML-RAR + cells – NB4 and NB4R2 (ATRA-resistant). **Methods:** NB4 and NB4R2 cell lines were transduced with pMEG or pMEG-Np73 lentiviral vectors and cultured with stable selection using puromycin. Before all functional experiments, cells were tested for Np73 gene and protein expression by qPCR and Western blot. For the apoptosis assay (annexin V/PI), transduced cells were treated with ATO (1 μM) for 24, 48 and 72h. Also, the expression of caspase 3 and Bcl-2 proteins was evaluated by Western blot in time course of treatment (0, 30 minutes, 3, 6, 9, and 24 hours) using the same dose for ATO. **Results:** The percentages of apoptotic cells for Np73-NB4 cells comparing with empty vector were 14.7% vs. 16% at 24 h, 44.5% vs. 50.9% at 48 h and 78.4% vs. 82.8% at 72 h. For Np73-NB4R2 cells comparing with empty vector were 17.2% vs. 20.8% at 24 h, 41.9% vs. 47.1% at 48 h and 63.5% vs. 67.1% at 72 h. There were no differences in the percentage of apoptotic cells between groups. Finally, the Western blot has shown the same slight decrease in caspase 3 protein at 24 h and no impact on Bcl-2 protein expression. **Conclusions:** Despite the clinical impact, overexpression of Np73 in APL cell lines had no impact on ATO-induced apoptosis in a time-dependent manner. Further studies are needed to evaluate the impact of Np73 in ATO-induced apoptosis in APL primary blast cells and the impact in other cellular functions.

456 FOXO3A IS DOWNREGULATED IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA AND METFORMIN TREATMENT IS EFFECTIVE AGAINST ATRA-RESISTANT APL CELLS

Pereira-Martins DA[a], Rojas CAO[a], Neto PLF[b], Weinhauser I[a], Koury LC[a], Bittencourt R[c], Pagnano K[d], Fagundes EM[e], Lucena-Araujo A[b], Rego EM[a]

[a] *Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil / Centro de Terapia Celular (CTC), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[c] *Divisão de Hematologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil*
[d] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[e] *Divisão de Hematologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*

Introduction: Forkhead box genes encode transcription factors which exert an important role in hematopoiesis. Sakoe et al (Sakoe Y et al. Blood 2010) described the FOXO3A as a key molecule for ATRA-induced granulocytic differentiation in APL. Metformin, an FDA-approved drug known to enhance FOXO3 activity is described with antineoplastic activity. Considering that, Metformin has been widely used in clinical practice; preclinical studies in an attempt to determine its effects, alone or in combination with ATRA, in APL, may be of interest, since these findings have a translational potential. **Aims:** Here, we investigate the effects of overexpression of the FOXO3A in cell viability and signaling in response to ATRA/ATO or Metformin treatment in APL cell lines and primary APL cells. In addition, we evaluate the expression levels and correlate with APL prognosis. **Methods:** Overall, 112 patients (age: 9 – 82 y) with newly diagnosed APL enrolled in the International Consortium on APL study were included, along with 8 bone marrow mononuclear cells from healthy donors (age: 18 – 60 y). Patients were dichotomized for analysis. For comparison, FOXO3A expression levels in 31 APL patients were obtained from Amazonia.edu (Probe n. 204131_s_at) and compared with 5 normal BMs. NB4/NB4R2 (ATRA-resistant) cell lines were transduced with empty/FOXO3A vectors. The cells were evaluated for proliferation and cell cycle (synchronized by double thymidine block). For dose-response curves (MTT), cells were treated with graded concentrations of ATRA, ATO and Metformin, and IC_{50} values were calculated using nonlinear regression analysis. The granulocytic differentiation in response to ATRA was evaluated based on the CD11b. Primary APL blasts from hCG-PMLRAR mice and primary APL samples (n = 4 for both) were treated with Metformin alone or in combination with ATRA (1 μM). **Results:** Absolute quantification for FOXO3A revealed a lower expression in APL patients compared with healthy donors and similar results were found in the AmaZonia cohort ($p < .001$). Overexpression of FOXO3A was significantly associated with reduction of basal viability ($p = .02$) and proliferation in both cell lines in 48/72 h ($p = .001$), resulting in a reduction in the clonogenicity ($p = .001$). The distribution of cells in the phases of the cell cycle was similar between groups. The IC_{50} for ATO was of 2.27/0.27 M for NB4 empty/FOXO3A cells and 2/1.46 M for NB4R2 transduced cells, respectively. NB4/NB4R2 FOXO3A cells presented high sensibility to the Metformin treatment (IC_{50} of 14/4.2 mM, respectively) compared with basal conditions (23.3/22.2 mM, respectively). Overexpression of FOXO3A gene is associated with higher differentiation rate in 72/96 h in NB4/NB4R2 ($p < .05$). In primary cells (mice/APL patients), a 2-fold reduction was observed in viable cells upon Metformin and combination ($p < .05$) compared with only a 0.5-fold reduction in ATRA alone. Finally, patients with low FOXO3A expression presented lower 5-year OS (76%, 95% CI: 63–84%) and 5-year DFS (84%, 95% CI: 63–94%) rates, although these results do not retain the association with the multivariable proportional hazard analysis ($p > .05$). **Conclusion:** FOXO3A is downregulated and may predict poor outcomes in APL patients. The overexpression of FOXO3A is associated with the commitment of the main survival pathways in APL cell lines and increases granulocytic differentiation in response to ATRA. FOXO3A is a promising target for therapeutic approaches to overcome ATRA resistance in APL.

457 NUCLEAR SET DOMAIN (NSD) GENES ARE HIGHLY EXPRESSED AND ARE ASSOCIATED WITH FAVORABLE RISK MARKERS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA: EVALUATION OF THE CANCER GENOME ATLAS (TCGA) AND AMAZONIA! COHORTS

De-Deus VM[a,b], Pereira-Martins DA[a,b], Rego EM[a,b]

[a] *Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Centro de Terapia Celular (CTC), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

Aims: Epigenetic changes have been associated with aberrant gene expression and differential response to treatment with hypomethylating agents or methyltransferase inhibitors of AML cells, thus emerging as promising targets for treatment. In the present study, we evaluated the gene expression profile of the Nuclear SET Domain (NSD) Protein family (NSD1, 2 and 3) in two public cancer collections (TCGA and AmaZonia!) for patients with *de novo* AML and addressed its applicability to disease pathophysiology, retrospectively. **Methods:** Overall, 173 (107 male; aged 18 – 88 y) and 525 (clinical characteristics at http://amazonia.transcriptome.eu) subjects from TCGA and AmaZonia!, respectively, were included. NSD1, 2 and 3 mRNA expression levels in AML patients (n = 172) were obtained from a TCGA AML study (2013) available online on cBioPortal for Cancer Genomics. The baseline features and treatment protocol were previously described by Cerami et al (2012) and Gao et al (2013). Briefly, patients were treated with conventional chemotherapy consisting of daunorubicin (60 mg/m^2/d for 3 days) and cytarabin (200 mg/m^2/d for 7 days) as induction, followed by two or three courses of consolidation therapy with high-dose cytarabin (above 1 g/m^2/d). The transcript levels of NSD genes were quantified using RNA-seq and microarray for TCGA and AmaZonia!, respectively. Using survival receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and the C index, we dichotomized patients into two groups according to gene expression (groups: "lower" and "higher" expression). **Results:** AML samples showed high NSD1 and 3 mRNA expression levels in *de novo* AML samples compared to CD34$^+$ cells from healthy subjects ($p = .009$; $p = .0037$, respectively). In the TCGA cohort, baseline features such as a higher bone marrow blast count, age above 65 years and higher white blood cell count (WBC) were observed in high NSD3 ($p = .053$),

NSD2 (p = .008) and NSD1 (p = .014) expression groups, respectively. When cases were classified according to the European LeukemiaNet proposal of 2007, patients in the favorable and intermediate-I subgroups presented higher expression of NSD3 (p = .032) compared to intermediate-II and unfavorable groups. The high mRNA expression levels of NSD1 (OR: 0.327; 95% CI: 0.16 – 0.67) and NSD3 (OR: 0.482; 95% CI: 0.24 – 0.97) were strongly associated with NPM1 mutation. With an average follow-up time of 33 – 48 months, the estimated 5-year OS rate was 19% (21 – 30 months) and 31% (37 – 60 months) for groups with low and high NSD2 expression levels, respectively (p = .023). **Conclusions:** The AmaZonia! cohort showed higher NSD mRNA expression levels in patients with AML. The TCGA cohort presented high transcriptional levels of NSD genes associated as risk markers for AML.

458 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PHILADELPHIA POSITIVO *DE NOVO*: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Moraes PHA, Seiwald MCN, Marquez GL, Fonseca ARBM, Pereira AD, Shcolnik R, Novis Y, Rodrigues CA

Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O cromossomo Philadelphia (Ph +) é derivado a partir da translocação (9;22) (q34; q11) ou variantes e transporta o gene de fusão BCR/ABL1 quimérico, que é classicamente associado com a leucemia mieloide crônica (LMC). O gene quimérico BCR/ABL1 e13a2 (b2a2)/e14a2 (b3a2) codifica uma proteína de 210 kDa (P210), o e1a2 codifica uma proteína de 190 kDa (P190), e menos comumente, o e19a2 codifica uma proteína de 230 kDa (P230), resultando em uma ativação contínua da tirosino-quinase, que leva à transformação oncogênica da célula. O cromossomo Ph + é encontrado em 15%-30% dos adultos e 2%-5% das crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA), e em raras ocasiões, < 2%, na leucemia mieloide aguda (LMA). Apresentamos um caso de LMA Ph + tratado com quimioterapia intensiva, inibidor de tirosinoquinase (ITK) e transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas. **Relato de caso:** Paciente masculino de 65 anos, foi internado eletivamente para realização de artroplastia de ombro D. Negava quaisquer outros sintomas. Hemograma pré-operatório mostrou: Hb: 13 g/dL Leuco: 14310/mm^3 (Blastos: 10%) Plaq: 751 mil/mm^3, mas as alterações não foram valorizadas pelo ortopedista. Submetido a cirurgia ortopédica sem intercorrências, mas no pós-operatório evoluiu com anemia e piora da leucocitose, sendo realizada investigação da medula óssea, que confirmou tratar-se de LMA. Foi solicitado, ao diagnóstico, painel de mutações mieloides, que evidenciou presença de uma variante patogênica no gene IDH1, com pesquisa de outras mutações negativas. Realizou indução de remissão com esquema 3+7, apresentando resposta morfológica completa. Após a indução, recebemos o resultado do cariótipo: 45,X,-Y,t(9;22)(q34;q11.2)[20]. O BCR/ABL1 p210 nesse momento estava positivo em 5,8% da relação dos transcritos. Optou-se por iniciar dasatinibe e realizar consolidação com HiDAC. Nova avaliação da doença após consolidação mostrou que manteve resposta hematológica completa e, agora, resposta molecular maior (BCR/ABL: relação de 0,01%). Devido a intolerância gastrintestinal ao dasatinibe, trocou-se o ITK por imatinibe. Paciente realizou há cerca de 1 mês transplante alogênico haploidêntico, com enxertia neutrofílica no D+17, estando bem clinicamente até o momento. **Discussão e conclusão:** A LMA Ph+ é um subtipo de LMA rara com incidência estimada em 1% dos casos, reconhecida pela WHO 2016 como entidade provisória. A apresentação clínica mais comum é um quadro de leucocitose, com citopenias associadas. Quando há histórico de leucocitose prévia, esplenomegalia e basofilia ao diagnóstico o quadro se torna mais provável de crise blástica mieloide, achados não observados no presente caso. Além disso, a presença da mutação do gene IDH1, presente nesse caso, corrobora a hipótese de que seja uma LMA *de novo*. A maioria dos casos se apresenta com mutação no BCR/ABL p210, e outras anormalidades citogenéticas adicionais, como perda do cromossomo 7, ganho do 8 ou cariótipo complexo são observadas. Mais raramente podem acontecer mutações associadas, como NPM1, FLT3 e IKZF1. Este subtipo de LMA apresenta prognóstico desfavorável, sendo o tratamento mais recomendado a adição de um ITK ao esquema de indução/consolidação, seguido da realização de transplante alogênico, como realizado no presente caso.

459 ATRA POTENTIATES CELL DEATH INDUCED BY FLT3 TYROSINE KINASE INHIBITORS IN FLT-ITD+ ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELL LINEAGES

Mendoza SES[a,b,c], Wagatsuma VMD[a,b], Djavaheri-Mergny M[d], 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), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[c] *Bolsista do Programa de Estudantes-Convênio de Pós-Graduação (PEC-PG) da CAPES, Brazil*
[d] *Unité INSERM, U1218-Bordeaux, France*

Background: Acute Myeloid Leukemia (AML) with FLT3-ITD mutations is detected in approximately a quarter of AML patients and is associated with a high rate of relapse and unfavourable prognosis. FLT3 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) were developed in order to target the mutant protein, and among these TKIs, Midostaurin combined with chemotherapy has already shown a significant increase of the 4-year overall survival rate in AML patients with FLT3-ITD mutation compared to conventional chemotherapy. Although the results were encouraging, the treatment of AML with FLT3 mutations remains an unmet medical neeed. All-trans retinoic acid (ATRA) is well known for its effectivity in Acute Promyelocitic Leukemia (APL) treatment and has already been shown to have synergistic effects combined with the TKI Sorafenib in AML cell lines. In the present study, Quizartinib (AC220), a FLT3 TKI with antileukemic effects at lower concentrations than Midostaurin, was tested in combination with ATRA in Acute Myeloid Leukemia FLT3-ITD$^+$ cell lines MOLM-13 and MV4-11. **Methods and Results:** Apoptosis measured by the loss of mitochondrial membrane potential showed an early increase in cell death in AC220 and ATRA combination within 7 hours for MOLM-13 and 8 hours for MV4-11. Western blot showed an increase of cytochrome C release in the cytosolic fraction within 14 hours for the combination. In addition, higher levels of cleaved caspase 3 were observed for the drug combination regarding AC220 alone. Pan caspase inhibitor Q-VD-OPh hydrate pretreatment was able to rescue cells from death mainly in the drug combination; thus, cell death induced by AC220 and ATRA combination is mostly due to caspase activation. Analyses of synergy by CompuSyn showed combination indexes (CI) under 0.5 for all tested combinations: CI = 0.45 for 1 nM AC220 + 1 μM ATRA, CI = 0.48 for 2.5 nM AC220 + 2.5 μM ATRA, and CI = 0.29 for 5 nM + 5 μM ATRA. Furthermore, pretreatment with human recombinant INF 2b decreased the number of apoptotic cells induced by the combined treatment to levels similar to those induced by treatment with AC220 alone. Our results suggest that signaling pathways activated by INF 2b such as Stat3 or NF-B are involved in ATRA+AC220 synergic effects. **Conclusion:** ATRA has effectively improved AC220-induced cell death via caspase activation in MOLM-13 and MV4-11 cell lines, thus showing the potential benefit of this drug combination.

460 ALTA TAXA DE RESPOSTA COMPLETA EM PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA RECIDIVADOS E REFRATÁRIOS SUBMETIDOS A GEMTUZUMAB OZOGAMICIN: EXPERIÊNCIA DE CENTRO ÚNICO

Fatobene G, Souza GR, Seiwald MCN, Rodrigues CA, Novis Y, Rocha V

Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Gemtuzumab ozogamicin (GO) é um anticorpo monoclonal contra o antígeno CD33, comumente encontrado em leucemia mieloide aguda (LMA) e outras neoplasias mieloides. Após achados de maior mortalidade por toxicidade relacionada à droga, GO foi retirado do mercado. Recentemente, após estudos demonstrarem segurança clínica e eficácia com doses ajustadas, GO foi novamente aprovado para uso clínico nos EUA. O objetivo deste estudo foi avaliar a resposta e a segurança em pacientes que receberam GO para tratamento de leucemia aguda em nosso serviço. **Métodos:** Foram analisados os prontuários de todos pacientes que receberam GO em caráter de uso compassivo para tratamento de neoplasias hematológicas no Hospital Sírio-Libanês de 2011 a 2016. **Resultados:** Treze pacientes receberam GO durante o período, com mediana de idade 35 anos (3-67), sete dos quais eram homens. Doze pacientes tinham LMA (quatro primaria-

mente refratários, cinco em primeira recidiva e dois em recidiva pós-transplante alogênico), enquanto um paciente, leucemia linfoblástica aguda em 3ª recidiva expressando CD33. Mediana de 3 linhas prévias de tratamento antes do uso de mylotarg (1-6). Pacientes receberam GO com uma mediana de 11,5 meses (0,3-39,2) após o diagnóstico inicial. À infusão de GO, dois pacientes encontravam-se em remissão parcial (RP), dez com doença progressiva e apenas um em resposta completa (RC); mediana de 30% blastos em medula óssea (0,03%-96%). A dose mediana total de GO realizada foi de 5 mg (5-13), sendo associado a outras drogas (topotecano e citarabina, citarabina, azacitina, azacitidina + sorafenib, FLAMSA) em 12 casos e monoterapia em um caso apenas. Dois pacientes receberam GO como parte do condicionamento pré-transplante alogênico. Nove pacientes entraram em RC, dois em RP e um apresentou doença refratária após receber GO. Mediana de sobrevida livre de doença foi de 4,5 meses. Dez pacientes foram submetidos a transplante alogênico após receber GO. Onze pacientes faleceram (sete por progressão/recidiva de leucemia aguda e quatro por mortalidade relacionada a tratamento, um deles por síndrome sinusoidal obstrutiva hepática). Mediana de sobrevida global foi de 6,9 meses. **Discussão e conclusão:** Apesar de ser uma coorte retrospectiva heterogênea em termos de doença e tratamento, GO resultou em um número significativo de RC e com aparente segurança em pacientes com leucemia aguda expostos a grande número de tratamentos prévios. No entanto, a manutenção de resposta nessa população foi efêmera, mesmo quando submetida a transplante alogênico como consolidação.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

461 ALTA TAXA DE PROLIFERAÇÃO CELULAR PELO KI-67 ESTÁ ASSOCIADA A GRAVIDADE E PRESENÇA DE ANORMALIDADES CITOGENÉTICAS NAS SÍNDROMES MELODISPLÁSICAS

Artigiani LV, Bezerra AM, Pasqualin DC, Silveira PAA, Hamerschlak N, Velloso EDRP

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: A expressão de Ki67 como marcador prognóstico na medula óssea da Síndrome Mielodisplásica (SMD) ainda é pouco conhecida. O objetivo do estudo foi quantificar a imunoexpressão do Ki67 nas biópsias de medula óssea (BMO) iniciais e seriadas de pacientes com SMD de novo, Neoplasias Mieloides relacionadas à terapêutica (NM-t) e Leucemia Mieloide Aguda após Síndrome Mielodisplásica (LMA-s) e correlacionar com: porcentagem de blastos no mielograma; celularidade global, porcentagem de células positivas para CD34 e p53 na BMO; cariótipo; desidrogenase láctica sérica (DHL); subtipos diagnósticos e classificação de risco (IPSS-R). **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo de BMO de 29 pacientes no momento do diagnóstico e sequenciais, no período de 2003 até 2017, compreendendo 55 exames anatomopatológicos. Parâmetros estudados na BMO: celularidade global (percentual), fibrose (0,1,2 e 3 - OMS), imunoexpressão de CD34 (< 5%, 5 a 19% e > 20%), Ki67 e p53 (quantificação 1+/3+, 2+/3+ e 3+/3+); percentual de blastos mieloides no aspirado, cariótipo (normal vs. anormal e pelos 5 subtipos definidos no IPSS-R), DHL (aumentado vs. normal), subtipos da doença [SMD de novo de baixo risco com subtipo muito bom+bom+intermediário pelo IPSS-R (n = 20), SMD de alto risco com subtipo ruim+muito ruim pelo IPSS-R (n = 6), NM-t (n = 10), LMA-s (n = 5) e SMD/LMA em tratamento (n = 14)]. Para comparação da expressão do Ki67 com demais variáveis, foram utilizados o teste de verossimilhança ou o de Kruskal-Wallis. ($p < 0,05$). **Resultados:** Foi observada positividade para Ki67 em todas as amostras de BMO, sendo de 1+/3+ em 24 (43,64%), 2+/3+ em 20 (36,36%) e de 3+/3+ em 11 (20%). Houve correlação entre o Ki67 com subtipos da doença ($p = 0,007$) e com cariótipo ($p = 0,003$). Maior imunoexpressão (3+/3+) foi observada nas LMA-s. Imunoexpressão 1+/3+ foi observada em 81,8% dos casos com cariótipo normal e em 18,2% com anormalidades clonais. Não foi observada correlação entre Ki67 e celularidade global, percentual de blastos e de células CD34+, grau de fibrose, imunoexpressão de p53 e DHL. **Discussão e conclusão:** Nosso trabalho mostra associação da imunoexpressão do Ki67 com a gravidade da doença, com cariótipo anormal e a sua diminuição com tratamento, sugerindo queda da imunoexpressão com o controle da doença. Maior número de casos deve ser estudado para confirmação da relevância deste achado e o tipo celular em proliferação.

462 EVOLUTION OF ARSA MYELODISPLASIC SYNDROME TO SYSTEMIC MASTOCITOSIS AND ALEUKEMIC MAST CELL LEUKEMIA

Costa L, Azambuja AP, Silva SNB, Lisboa ESA, Nunes EC, Spinelli BFB, Medeiros LA, Funke VAM, Malvezzi M

Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

Aim: We describe a RASA-MDS patient IPSS low risk, who ruled the World Health Organization criteria for aleukemic Mast Cell Leukemia. **Introduction:** Systemic Mastocitosis is a rare myeloproliferative neoplasm characterized by an increased number of neoplastic mast cells in the extracutaneous organs, with the bone marrow being the most frequent site of involvement. The 2016 World Health Organization (WHO) Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues recognizes Systemic Mastocytosis with an associated hematological neoplasm (SM-AHN) as a variant of SM. Despite this, Mast Cell Leukemia (MCL) is rarely associated with clonal hematologic disease. **Description:** Female, 51 years old, refractory anemia with ring sideroblasts (RASA-MDS) in 2004. At the occasion, she presented with macrocytic anemia (Hb 10.7 g/dL, Ht 31.3%, VCM 112 fL) and normal white blood cell count and platelets. Bone marrow analysis confirmed myelodysplastic finds and 64% of ring sideroblasts. Karyotype was normal. She remained stable between 2004 and 2007. From 2008 to 2011 hemoglobin levels dropped to less than 7.0 g/dL, and Erythropoietin treatment was required. In 2015 she was treated with Azacitidine due to asthenia and need for blood transfusions. In 2017 she experienced clinical deterioration and hepatosplenomegaly (liver 12 cm; spleen 8 cm from the ribs). Bone marrow aspirate was infiltrated with round rather than spindle-shaped mast cells, with hypogranular cytoplasm and presence of mast cell clumps. Bone marrow biopsy confirmed a massive mast cell infiltrate, grade 2 fibrosis present and 50% of ring sideroblasts, confirming the persistence of the RASA-MDS. She had no skin lesions and peripheral blood did not show atypical mast cell. MFC confirmed the presence of abnormal mast cells (CD117 positive) with strong positivity of CD2 and CD25 antigens, and mutation analyses search no c-Kit alterations on exons 8 and 17. This patient met the diagnostic criteria for Aleukemic Mast Cell Leukemia. She was treated with imatinib mesylate and referred to bone marrow transplantation, but unfortunately she deteriorated and was admitted at the critical care unit with mast cell activation syndrome (diarrhea, fever, and Acute Respiratory Distress Syndrome) and worsened hepatosplenomegaly, and died within a few days. **Discussion:** Mast cell leukemia is a rare variant of systemic mastocytosis; it represents less than 1% of all cases. Besides meeting the 2016 WHO criteria for SM, a diagnosis of MCL requires a bone marrow biopsy showing diffuse infiltration by atypical, immature mast cells and/or bone marrow aspirate smears showing more than 20% of mast cells. In classic cases, mast cell accounts for more than 10% of peripheral blood cells, but the aleukemic variant is more common. In most patients no skin lesions are detectable. Flow cytometric analysis reveals aberrant CD2/CD25 expression by CD117/kit gated mast cells. Approximately 50% of MCL cases present with some variants of a c-KIT mutation. Systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm (SM-AHN) is a variant of SM associated with hematological neoplasm. However, MCL is rarely seen in this scenario. Effective treatment is not available for patients with MC. The prognosis is very poor, with a median survival time of less than six months. This case illustrates the rare association of Mast Cell Leukemia with low risk RASA-MDS which pursued a fatal clinical course.

463 IMMUNOSURVEILLANCE DERANGEMENT DRIVEN BY INTERFERON REGULATORY FACTOR IN PROGRESSION OF MYELODYSPLASTIC SYNDROME AND DURING HYPOMETHYLATING THERAPY

Sousa JC, Vitoriano BF, Costa MB, Farias IR, Borges DP, Oliveira RTG, Cavalcante GM, Melo MML, Magalhães SMM, Pinheiro RF

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

The most used drug able to modify the natural history of MDS to AML transformation is Azacitidine (AZA), a hypomethylating agent. One of the possible effects of AZA is a global hypomethylation which induces endogenous retrovirus (ERV) activating interferon regulatory factors (IRFs) that ultimately increase PD1 expression in tumor cells, the key checkpoint ligand in modern immunotherapy. Interferon regulatory factors (IRF1-IRF9) are transcription factors which have been associated with autoimmune abnormalities and overall survival in MDS. The possible effect of its methylation status and expression during MDS progression and response to hypomethylating agents has not been evaluated. The aim of this report was to evaluate the expression of all the IRF gene family (IRF1 – IRF9), its methylation status and the expression of ERV (ERV3-1, ERVK6, ERVW1) during MDS progression, transformation to AML and response to AZA treatment. **Methods:** One hundred eleven MDS patients were evaluated. Gene expression was evaluated by Real Time PCR (TagMan™) in duplicate, while methylation was studied by DNA bisulfite treatment followed by quantitative methylation-specific PCR. NanoUPLC and Label-Free Data-Independent Mass Spectrometric Analysis were used for protein analysis. **Results and discussion:** One hundred eleven adults *de novo* MDS patients according to the WHO classification were evaluated. IRF2 ($p < 0.001$, 95% CI 0.70 – 1.91) and IRF6 ($p = 0.024$, 95% CI 1.39 – 1.83) were highly expressed in early MDS compared to the advanced MDS, while IRF3 ($p = 0.007$, 95% CI -1.76 – -0.28) and IRF7 ($p = 0.027$, 95% CI -1.71 – -0.11) were highly expressed in advanced MDS. On the other hand, IRF5 ($p = 0.028$, 95% CI -0.95 – 0.31) and IRF8 ($p = 0.035$, 95% CI -1.58 – -0.64) were down-regulated in early MDS and up-regulated in advanced MDS. Of utmost importance, advanced MDS patients presented increased expression of IRF3 and IRF7, genes related to interferon response in cancer cells and activated by ERV. This ultimately increases the PD1 expression on MDS cells after AZA treatment, creating the potential of adding Anti-PD1 drugs such as Nivolumab. Increased expression of ERVK6 before AZA treatment was predictive of no response to AZA, possibly reflecting that its expression must be increased after AZA to induce immune response. Hypoplastic MDS cases presented a very distinct pattern of expression of IRF genes: increase of IRF1/ IRF9 with decrease of IRF3. Increased expression of IRF1 has been associated with autoimmune manifestations in MDS. Hypoplastic MDS is considered an immune disorder due to hyperactivity of CD8 cell against stem cell development by overproduction of INFb, a product of IRF1 activation. We also detected a strong correlation ($r > 0.7$) between IRF1 and IRF9 in these cases, showing that both work in a cascade of events and are truly involved in hypoplastic MDS. Advanced MDS patients (RAEB1, 2) showed higher level of methylation of IRF1, IRF3, IRF5, IRF6 and IRF8 compared to early MDS (RA, RASA and RCMD). No methylation status of these genes was predictive of response to AZA. In a multivariate analysis, only IRF-5 expression was predictive of AML transformation. Patients with overexpression of IRF5 presented a 5.4-fold greater chance of progressing to AML, suggesting this gene as a possible biomarker of AML transformation. These results demonstrate an immunosurveillance derangement driven by Interferon regulatory factors in MDS.

464 CDC20: UM POSSÍVEL NOVO ALVO TERAPÊUTICO PARA PACIENTES COM SMD QUE APRESENTAM PLAQUETOPENIA SEVERA

Borges DP, Genga KR, Santos AWAD, Costa MB, Frana IGF, Monte CS, Brisighello CSR, Vitoriano BF, Magalhães SMM, Pinheiro RF

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

Objetivos: A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é uma doença clonal caracterizada por insuficiência medular, o que leva à presença de displasias na medula óssea e de citopenias periféricas. O aumento da gravidade da citopenia é um dos principais marcadores de prognóstico na SMD. Outro fator prognóstico de grande importância é a presença de alterações citogenéticas, que podem ser causadas por defeitos nas proteínas relacionadas ao controle e regulação do ciclo celular. Dentre essas proteínas, se destaca a CDC20, ativador complexo promotor da anáfase (APC) que participa da degradação de proteínas, desencadeando a transição metáfase-anáfase. Sendo assim, este estudo tem como objetivo associar os níveis de expressão proteica e do mRNA de CDC20 em associação com as características clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de SMD. **Metodologia:** A análise de expressão gênica foi realizada utilizando-se a metodologia de PCR em tempo real, a partir de amostras de medula óssea de 101 pacientes, e para a expressão proteica foi realizada a imuno-histoquímica da medula óssea de 40 pacientes diagnosticados com SMD. **Resultados:** Após a análise da expressão gênica, foram encontradas duas associações importantes com relação ao setor megacariocítico. Os pacientes com displasia neste setor apresentaram expressão de CDC20 aumentada com relação aos que não apresentavam displasia ($p = 0,024$). O aumento da expressão do CDC20 também foi associado a pacientes com contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm^3 ($p = 0,031$). Corroborando esses resultados, também foi observado um aumento na expressão proteica de CDC20 em pacientes com plaquetopenia severa (< 50.000/mm^3) ($p = 0,017$). **Discussão:** A Síndrome Mielodisplásica é caracterizada pela insuficiência medular, que leva à presença de citopenias em até três linhagens, podendo causar dependência transfusional, infecções e hemorragias. Sabe-se que valores de plaquetas inferiores a 100.000/mm^3 são considerados marcador de prognóstico desfavorável, e pacientes que apresentaram baixa contagem de plaquetas possuem uma baixa taxa de sobrevida. Portanto, o aumento da expressão de CDC20, tanto do mRNA quanto da proteína, confirmam que esse alvo é um marcador molecular de prognóstico desfavorável na SMD. O CDC20 tem um papel central na regulação e progressão da mitose, sendo responsável pela atividade da APC. A expressão do CDC20 é rigorosamente controlada e o aumento da sua expressão está associado à presença de aneuploidias, é preditor de prognóstico desfavorável e tem sido considerado um alvo molecular no tratamento de diversas neoplasias humanas. **Conclusão:** A associação do aumento da expressão gênica e proteica de CDC20 em pacientes portadores de SMD com plaquetopenia severa mostra o potencial desse gene como possível novo alvo terapêutico, demonstrando a importância de pesquisas futuras de novos fármacos-alvo específicos que possam melhorar a sobrevida dos pacientes.

465 C.9253-6T>C REVERSIONLESS 3-LIKE (REV3L): A NOVEL MARKER OF GENOMIC INSTABILITY IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Oliveira RTG, Franca IGF, Junior HLR, Ito MN, Sampaio LR, Teixeira MCF, Vitoriano BF, Cordeiro JVA, Magalhães SMM, Pinheiro RF

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

Aim: Recently, studies using sequencing techniques such as next-generation sequencing (NGS) have demonstrated mutations in approximately 90% of patients with myelodysplastic syndrome (MDS). Identification of new molecular biomarkers can contribute to more accurate risk ratings. Thus, this study aimed to identify specific genetic variants in REV3L gene in a patient diagnosed of MDS. **Methods:** DNA target sequencing 108 amplicon regions of the REV3L gene by NGS. Library preparation was performed according to Truseq Custom Amplicon (TSCA) standard procedure and run on MiSeq (Illumina, San Diego, CA, USA). The Q30 quality score basis was of 93.60%. The single-nucleotide variations (SNVs) with 2% variant allele frequency (VAF) and more than 400 reads depth were considered significant. The variant candidates were loaded into NextGENe software and the variants in SNPs, mutations or variants of unknown significance were classified using dbSNP and Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) databases. **Case Report and Results:** A 58-year-old man was referred for investigation of anemia. At physical examination, patient was pale and presented petechiae. The hematology profile showed hemoglobin of 5.7 g/dL, leucocytes of 1,200/mm^3 and platelets of 22,000/mm^3. The bone marrow smear presented dyserythropoiesis, dysgranulopoiesis and increased number of blasts (18%). Karyotype analysis of bone marrow cells showed clonal evolution: 47,XY,+8[6] and 47,XY,del(7)(q32),+8[7]. The patient was diagnosed with refractory anemia with excess blasts II (RAEB II) according to the World Health Organization (WHO), and the R-IPSS was considered high risk. Patient was treated with Decitabine (20 mg/m^2) without response and died due to sepsis after a two-month follow-up. Sequencing analysis showed 20 SNVs, of which 15 were in coding regions and 5 in intronic regions. Variation consequences were calculated following the guidelines in ESEMBL databases as missense variations (09), synonymous (05), stop gained (01), and intronic variants (05), and more importantly, sequencing showed the presence of mutation c.9253-6T>C REV3L (Substitution –

intronic) with VAF = 16% and pathogenic according to the Functional Analysis through Hidden Markov Models (FATHMM). **Discussion:** According to COSMIC, this mutation was only described in one case of AML in a project entitled ICGC (LAML-KR), but no prognostic significance was reported. This mutation involves an intronic region which could have an effect on the splicing process or gene regulation, causing a reduction of normal mRNA transcript. Additionally, we also detected only two cases described in literature diagnosed with acute promyelocytic leukemia (APL) with positive PML-RARa and mutation in REV3L gene but in an exonic region.We suggest that this mutation is associated with great genomic instability in MDS because REV3L has no exonuclease activity, compared with the high-fidelity replicative DNA polymerases, making its function as error-prone, which causes spontaneous and DNA damage-induced mutagenesis as presented here with clonal evolution with deletion 7q. The lack of TLS synthesis may provoke chromosome rearrangements and even chromosome loss, and inactivation of the REV3L gene causes a high frequency of chromosomal breaks. Thus, REV3L is important for maintaining genome stability. **Conclusion:** To the best of our knowledge, this is the first report of REV3L mutation in MDS, and of utmost importance, associated with a grim prognosis.

466 TRATAMENTO SEQUENCIAL COM AGENTES HIPOMETILANTES PROLONGA SOBREVIDA DE PACIENTES COM SMD

Monte CS, Feitosa RL, Ogawa Y, Cavalcante GM, Santos AWAD, Rocha SCV, Silva DRR, Vitoriano BF, Magalhães SMM

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

Objetivos: Dois agentes hipometilantes estão liberados para uso clínico em pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD), a Azacitidina (AZA) e a Decitabina (DAC). Desde lançadas, estas drogas têm se tornado a primeira linha de tratamento para a maioria dos pacientes de alto risco. Em estudos randomizados, apenas Azacitidina foi associada a prolongamento de sobrevida em pacientes com SMD. O objetivo geral deste trabalho foi analisar a resposta ao tratamento do uso da classe de agentes hipometilantes, AZA e DAC, sobre a sobrevida global dos portadores de SMD e possíveis preditores de resposta. **Metodologia:** Foram analisados casos que fizeram uso de AZA e de DAC, isoladamente ou ambos em sequência, num total de 52 pacientes, com idade média de 69,7 anos e 78,8% deles tinham 60 anos ou mais (idosos). Em relação à distribuição da amostra de acordo com o tipo de agente hipometilante (AHM) empregado, obtivemos três categorias: 31 (59,6%) receberam apenas AZA durante todo o seu acompanhamento, 14 pacientes (26,9%) receberam apenas DAC, enquanto sete (13,5%) foram expostos a ambos os agentes de forma sequencial, e nunca simultaneamente. A resposta ao tratamento foi realizado baseando-se no IWG 2006. Para a avaliação da sobrevida, utilizou-se a metodologia de Kaplan-Meier com Log-rank. **Resultados:** Analisando o efeito terapêutico, foram feitas associações quanto ao fato de haver ou não resposta (completa ou parcial) com diversas variáveis, como: sexo; faixa etária; origem rural ou urbana; exposição a substâncias tóxicas; subtipo de SMD; nível de hemoglobina, neutrófilos e de plaquetas ao início do uso de AHM; categoria de cariótipo, IPSS-R e dependência transfusional de concentrado de hemácias e de plaquetas. Apenas o nível de hemoglobina à época do início do tratamento com AHM foi preditivo de resposta (8 g/dL, p = 0,020). Foram obtidas medianas de sobrevida de 280 dias para AZA, de 440 dias para DAC e, para ambos, de forma sequenciada, 716 dias (p = 0,027). A sobrevida também foi maior para pacientes que realizaram no mínimo 5 ciclos de hipometilantes (independentemente de AZA ou DAC). Outras variáveis que mostraram influenciar no aumento da sobrevida foram: contagem de plaquetas ao diagnóstico de SMD (50 mil por mm^3, p = 0,038); não dependência transfusional de concentrado de plaquetas (p = 0,043); resposta eritrocitária (p = 0,013) e plaquetária (p = 0,020) ao tratamento com AHM. **Discussão:** Detectamos que a sobrevida do grupo que recebeu AZA e DAC sequencialmente foram maiores quando comparadas às verificadas para os pacientes que receberam apenas AZA. Estes resultados indicam que a associação sequencial dos hipometilantes após falha terapêutica de um deles pode se constituir uma opção para pacientes com SMD. A possível explicação para estes resultados é que, apesar de ambos serem hipometilantes como classe de drogas, os mecanismos de ação são diferentes; enquanto a DAC age nas metiltransferases, diminuindo a metilação e promovendo a reativação dos genes, a AZA tem também efeito citotóxico, causando a morte das células proliferativas. **Conclusão:** O tratamento com uso sequencial de agentes hipometilantes AZA e DAC aumentam a sobrevida de pacientes com SMD, indicando que eles podem agir de forma complementar para sucesso terapêutico e melhora da expectativa prognóstica.

467 AURORAS QUINASES COMO BIOMARCADORES DE REPOSTA À ERITROPOIETINA NO TRATAMENTO DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Costa MB, Andrade CC, Borges DP, Feitosa CFF, Farias IR, Lima SM, Vitoriano BF, Lima BKD, Magalhães SMM, Pinheiro RF

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

Objetivos: A anemia, principal citopenia característica da síndrome mielodisplásica (SMD), pode tornar o paciente dependente transfusional e aumentar o risco do surgimento de infecções e hemorragias. O tratamento com agentes estimuladores eritroides, como a eritropoietina (EPO), é considerado a primeira linha na maioria dos pacientes com SMD de baixo risco. Proteínas relacionadas ao checkpoint mitótico (MAD2 e CDC20), aos mecanismos de regulação do ciclo celular (p21) e ao fuso mitótico (AURKA, AURKB e TPX2) têm sido implicadas na instabilidade cromossômica em vários tumores. Como as alterações cromossômicas são os marcadores de prognóstico de maior importância para a SMD, decidimos avaliar esses genes relacionados à formação do fuso mitótico e à mitose como possíveis biomarcadores de resposta à EPO. **Metodologia:** Foi realizada análise de expressão gênica de 43 amostras de medula óssea de pacientes com SMD tratados com EPO. A dose média de EPO utilizada foi de 30.000U/semana. Para verificar a possível associação entre a expressão gênica e a resposta à eritropoietina, foi utilizado o software Cutoff Finder para estabelecer o ponto de corte com base nos dados de expressão do RNAm. Foi utilizada tecnologia RT-PCR com sondas Taq-Man com reações em duplicata com controles endógenos analisados pelo BestKeeper. As análises de resposta ao tratamento foram consideradas de acordo com as orientações do IWG, 2006. **Resultados:** Após análise de expressão gênica, identificamos que pacientes que responderam ao tratamento com EPO apresentaram níveis de expressão aumentados dos genes AURKA (p = 0,013; 95% IC 0,0006583792 – 0,0046972062) e AURKB (p = 0,021; 95% IC = 0,0006583792 - 0,0046972062). Após análise por regressão logística, verificou-se que o aumento de expressão de AURKB foi associado à razão de chances de 6,5 de responder ao tratamento com EPO. Para o gene AURKA também foi observado que o aumento da expressão foi associação com razão de chances de 4 de responder ao tratamento com EPO. Para os demais genes (MAD2, CDC20, TPX2 e CDKN1A) não encontramos associações significantes entre a expressão e o tratamento com EPO. **Discussão:** Este é o primeiro estudo a avaliar níveis de AURKA e AURKB como preditores de resposta à EPO. Após dicotomizar o nível de expressão destes genes, encontramos que pacientes com expressão de AURKA e Aurora AURKB acima do ponto de corte apresentavam maior resposta ao tratamento com EPO. Uma possível explicação para este achado é o efeito promovido pela AURKB em aumentar a fosforilação das histonas, fenômeno que pode ser encontrado em estimulação aos receptores da EPO. A maturação eritroide vinculada ao receptor de EPO ocorre através das vias de sinalização STAT5, JAK- 2 e modificação das histonas. Diante da informação de que AURKB leva ao aumento da fosforilação da histona H3, podemos especular que haja uma possível ligação entre a Eritropoetina e as Auroras Quinases. **Conclusão:** Neste estudo, observamos correlações significativas em relação aos níveis de transcritos de Auroras Quinases em relação ao tratamento com EPO. Assim, sugerimos a importância de estudar esses genes como possíveis biomarcadores para o tratamento da SMD com eritropoietina.

468 EXPRESSÃO DE GENES DE REPARO DO DNA: NOVOS MARCADORES DE PROGNÓSTICO EM SMD

Júnior HLR, Melo MML, Farias IR, Oliveira RTG, Santos RMARD, Chicas LS, Vitoriano BF, Maia ARS, Magalhães SMM, Pinheiro RF

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

Objetivos: A patogênese da síndrome mielodisplásica (SMD) envolve danos no DNA nas células-tronco hematopoiéticas. Para manutenção e proteção da integridade do genoma, as células possuem vias moleculares de reparo para restaurar quebras de fita simples (SSB) e de fita du-

pla (DSB) do DNA. O primeiro passo para o desenvolvimento de uma alteração cromossômica, o marcador de prognóstico de maior impacto na SMD é a desregulação dos genes que reparam as lesões no DNA. Assim, analisamos a expressão de 12 genes de reparo de lesão de fita simples (XPA, XPC, XPG/ERCC5, CSA/ERCC8 e CSB/ERCC6) e de lesão de fita dupla (ATM, BRCA1, BRCA2, RAD51, XRCC5, XRCC6 e LIG4) associando com características clínico-laboratoriais. **Metodologia:** Avaliamos a expressão gênica dos genes utilizando PCR quantitativa em tempo real com Sondas Taq-man a partir de amostras de medula óssea total de 74 pacientes diagnosticados com SMD. As análises foram realizadas em duplicata e a análise dos endógenos foi realizada pelo BestKeeper. A análise citogénetica foi realizada com amostras de medula óssea por banda-G e 20 metáfases foram analisadas sempre que possível. **Resultados:** Identificamos que pacientes com SMD com 3 ou 2 displasias apresentaram aumento da expressão de ERCC6 e ERCC5 comparando pacientes com uma displasia de medula óssea ($p = 0,006$; $p = 0,005$). O LIG4 e BRCA2 tiverem expressão reduzidas nos casos com anemia severa (Hb < 8g / dL) ($p = 0,040$; $p = 0,028$), enquanto o XRCC6 obteve maiores níveis de expressão nos casos com plaquetas < 50.000 / mm^3 e ANC < 800 / mm^3 ($p = 0,033$; $p = 0,000$). Observamos que pacientes com duas ou mais citopenias apresentaram níveis aumentados de expressão de XRCC6, XPA, ERCC5, ERCC6, em relação aos pacientes com uma citopenia ($p = 0,015$; $p = 0,010$; $p = 0,026$; $p = 0,011$). Os pacientes com AREB apresentaram expressão aumentada dos genes XRCC6 e ERCC5 ($p = 0,002$; $p = 0,002$). A diminuição da expressão do gene ATM e LIG4, sinalizadores celulares de lesão no DNA, está associada a óbito de pacientes com SMD ($p = 0,001$; $p = 0,000$). Os pacientes com SMD que evoluíram para LMA demonstraram expressão aumentada dos genes XRCC6, RAD51, XPA e ERCC5 ($p = 0,026$; $p = 0,006$; $p = 0,022$; $p = 0,018$), enquanto os pacientes com menor sobrevida global apresentaram aumento da expressão dos genes XPA, XPC, ERCC6, XRCC6 e ERCC8 ($p = 0,000$; $p = 0,043$; $p = 0,021$; $p = 0,005$; $p = 0,009$). Após análise multivariada, obtivemos apenas a expressão do gene ERCC8 (como biomarcador, $p = 0,002$) e a transformação para LMA (marcador clínico, $p = 0,05$) como preditores da sobrevida global. **Discussão:** Os genes de reparo de SSB e DSB trabalham em uma cascata de eventos e encontram-se em forte correlação no sistemas de reparo. O processo de lesão de DNA pode começar como uma lesão de fita única, que pode progredir para danos de fita dupla se não for corrigida adequadamente, e até evoluir para quebras cromossômicas, marcadores preditivos de prognóstico na SMD. **Conclusão:** Neste estudo, observamos correlações clínicas significativas em relação aos níveis de transcritos dos genes de reparo de DNA em medula óssea total de pacientes com SMD, reafirmando que as expressões diferenciais dos genes de reparo do DNA podem ser considerados novos biomarcadores relacionados à patogênese e ao prognóstico em SMD.

469 VASCULITE NECROSANTE ASSOCIADA AO USO DE AZACITIDINA EM PACIENTE COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Valviesse VRGA, Goveia LMC, Ribeiro SDM, Guimarães LA, Machado F, Fernandes B, Mesquita CA, Batista RLR, Moreno A, Loureiro MM

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

Objetivos: Relatar um efeito adverso raro com uso de azacitidina (AZA). **Material e métodos:** Relato de caso de paciente com síndrome mielodisplásica (SMD) e vasculite necrosante abdominal, após uso de AZA subcutânea (SC). Utilizou-se revisão do prontuário e da literatura. **Resultados:** JN, masculino, 73 anos, acompanhado no serviço de Hematologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho por SMD (anemia refratária) (diagnóstico em 2015), com dependência transfusional de hemácias, trombocitopenia, sem neutropenia. Apresentava pontuação de 8,5 pelo R-IPSS, sendo considerado de alto risco, e foi submetido a tratamento com azacitidina subcutânea. Após o segundo ciclo, necessitou de internação por febre, queda do estado geral e surgimento de lesões cutâneas em parede abdominal, com sinais flogísticos no local de aplicação da AZA. As lesões tinham característica anular, coloração castanho-violácea com formação de descolamento epidérmico local por formação de bolhas e crescimento centrípeto, o que sugeriu tratar-se de infecção fúngica. Foram realizados exames diretos e cultura para bactérias, fungos e biópsia cutânea. Foi tratado com antibioticoterapia de amplo espectro e necessitou de unidade de terapia intensiva por sepse de foco cutâneo, disfunção renal, mas evoluiu com melhora clínica e alta hospitalar, com lesões cutâneas evoluindo com necrose e cicatrização. Foi observada vasculite aguda do tipo necrosante à biópsia de pele. **Discussão:** A síndrome mielodisplásica (SMD) consiste em doença neoplásica clonal, que cursa com hipermetilação do DNA. Os agentes hipometilantes são importantes opções terapêuticas, tendo como mielossupressão o principal efeito adverso (EA). O uso de hipometilantes consiste em tratamento eficaz para SMD de alto risco, de acordo com o escore R-IPSS. A AZA é considerada droga segura, inclusive para pacientes acima de 70 anos, comparada com outros tipos de tratamento, levando à independência transfusional em até 44% dos casos e, também, ao aumento da sobrevida. É importante o relato de um EA pouco comum relacionado à AZA, cabendo ressaltar que o paciente teve boa evolução após o tratamento da infecção secundária, o que não contraindica a continuidade do tratamento com AZA. Eventos imunes são relatados em associação com SMD, como vasculites de grandes vasos (arterite de células gigantes), mas não há relatos de vasculites como EA direto de AZA SC. **Conclusões:** AZA SC pode se associar à vasculite necrosante. Recomenda-se atenta vigilância clínica para este EA.

470 VALOR CLÍNICO NA PRÁTICA DIÁRIA DO ESCORE DE OGATA NO DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO DAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

Rico-Vido J, Reis-Alves S, Pericole F, Saad STO, Metze K, Lorand-Metze I

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

Objetivo: O escore de Ogata obtido por citometria de fluxo multiparamétrica tem sido usado para diagnóstico diferencial entre síndrome mielodisplásica (SMD) e citopenias não clonais. Validamos numa população brasileira com longo tempo de observação a sua utilidade no diagnóstico diferencial de SMD com cariótipo normal e citopenias reacionais. Além disso, examinamos se o escore completo, ou algum dos seus componentes, tem valor prognóstico, comparado a outros parâmetros imunofenotípicos de valor prognóstico conhecido e o IPSS-R. **Material e métodos:** Em casos novos de SMD do nosso serviço, diagnosticados pelos critérios OMS, fizemos imunofenotipagem de medula óssea (MO) ao diagnóstico com um painel de 4 cores, para estudar a maturação mielomonocítica e as células CD 34^+ (14 variáveis). Foi calculado, ainda, o escore de Ogata. A análise foi feita com software Infinicyt. O grupo controle foi composto por 14 doadores de medula para TMO alogênico. O tempo de observação médio dos pacientes foi de 4 anos. Para a análise de sobrevida global foi usado o modelo de Cox. **Resultados:** Foram analisados 78 pacientes com SMD (4 AR, 2 síndromes 5q-, 50 CRDMs, 22 AREBs). Idade mediana dos pacientes com SMD baixo risco foi de 63 anos, e das AREB, 68 anos. Controles: 14 doadores, idade mediana: 39 anos. Os valores obtidos para os controles foram: cluster $CD34^+$ mieloide: 0,65% (0,33-1,05), cluster $CD34^+$ com SSC baixo/ células $CD34^+$ (H1) foi 21% (6,9-47,5); relação entre o SSC granulócitos e linfócitos: 8,42 (5,7-9,5); e a relação da expressão do CD45 no cluster de linfócitos e de mieloblastos foi 5,9 (4,5-11,0). Entre os 56 casos de SMD com blastos medulares < 5%, 28/56 e em 6/22 das AREBs o escore de Ogata foi 0 ou 1. Na análise de sobrevida, tiveram influência significativa na sobrevida global na análise univariada: "cluster mieloblasto" ($B = 0,122$; $p < 0,0001$), "cluster H1/total $CD34^+$"($B = -0,048$; $p = 0,01$). SSC e expressão de CD45, não. Além disso, tiveram influência: $CD34^+$ totais ($B = 0,155$; $p < 0,0001$), "mieloblastos" (CD34/CD117/CD13) ($B = 0,184$; $p < 0,0001$), H1 (CD34/CD19/CD10) totais ($B = 0,184$; $p < 0,0001$), "total de alterações fenotípicas" ($B = 0,200$; $p < 0,0001$). Na análise multivariada do escore, apenas os clusters mieloide e linfoide entraram no modelo. Porém, o modelo com os fenótipos eliminou os parâmetros do escore. Comparando o score com o IPSS-R, apenas o último ficou no modelo. **Discussão:** Os nossos valores normais foram superponíveis aos descritos por Della Porta et al. Porém, na metade dos casos de SMD de baixo risco, que oferece mais dúvidas em diagnóstico diferencial, o escore não foi útil. Sua utilidade foi maior na AREB, onde o aumento dos blastos medulares contados na citologia já sugere o diagnóstico de SMD. Na imunofenotipagem de SMD, feita de acordo com as recomendações do ELN, foram obtidos muito mais dados além do escore, que são úteis para o diagnóstico diferencial e prognóstico. No entanto, mesmo as medidas mais simples do escore fornecem informações prognósticas.

Conclusão: Embora tenha utilidade restrita no diagnóstico diferencial, o escore de Ogata fornece informações prognósticas.

471 ESTUDO DA FREQUÊNCIA DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DA CIDADE DE SOROCABA-SP

Pugliesi TB, Rodrigues TS, Vieira T, Hipólito AC, Tosim NC, Cliquet MB, Cliquet DB, Cliquet MG

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

Introdução: Ansiedade e depressão são alterações emocionais que frequentemente acompanham doenças graves e se associam a menor adesão ao tratamento, pior evolução, pior qualidade de vida, maior mortalidade e aumento de sintomas físicos, que passam a ser interpretados de maneira mais acentuada pelo paciente. Apesar desses transtornos psiquiátricos estarem frequentemente associados a neoplasias, pouco se sabe de suas frequências na Síndrome Mielodisplásica (SMD). Escalas de avaliação podem ser aplicadas para identificação de possíveis transtornos depressivos e/ou ansiosos. **Objetivo:** Avaliar a frequência de transtornos de ansiedade e/ou depressão em pacientes com Síndrome Mielodisplásica, comparando-a com a frequência brasileira atual. **Materiais e métodos:** A análise da frequência de ansiedade e/ou depressão em portadores da SMD foi feita por meio das escalas validadas no Brasil: Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) e Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D). Essas escalas foram aplicadas em 15 pacientes portadores de SMD, sendo avaliados os dados demográficos (gênero, idade, procedência, profissão e escolaridade) e de tratamento (sintomas, classificação da SMD, tratamentos, efeitos colaterais, evolução da doença e número de transfusões). **Resultados:** Um total de 18 prontuários de pacientes com SMD foi analisado e 15 foram entrevistados (escalas). A média de idade ao diagnóstico foi 63,4 anos. A queixa mais relatada foi astenia, por 17 pacientes. Dos 15 pacientes entrevistados, apenas quatro não apresentaram ansiedade ou depressão (22,2%), enquanto, dos restantes, três foram diagnosticados com depressão leve (16,7%), dois com ansiedade leve (11,1%), dois com ansiedade e depressão leves (11,1%), um com ansiedade moderada (5,5%), um com depressão moderada (5,5%), um com ansiedade e depressão moderados (5,5%) e um paciente com ansiedade moderada e depressão grave (5,5%). Houve, ainda, respostas de intensidade extrema, como referências a alucinações visuais e tentativas de suicídio. Em relação às transfusões de hemácias e plaquetas realizadas, a maioria da amostra foi submetida a esse recurso (55,5%), sendo a média de 42 unidades/paciente. **Discussão:** A escala de ansiedade indicou que parte significativa da amostra apresentou ansiedade leve a moderada (46,7%), dado que supera os índices de 15% na população geral. A escala de depressão indicou que a maioria dos pacientes entrevistados (53,3%) sofre, também, de depressão e, destes, boa parte apresentou-se com depressão moderada a grave. Os dados observados superam os índices de 18% de prevalência de depressão na população geral brasileira. **Conclusão:** A maioria apresentou sintomas de ansiedade e/ou depressão, provavelmente devido ao impacto do diagnóstico, possíveis efeitos físicos e danos causados ao organismo pelo tratamento e limitações físicas que o acompanham. Ainda, o grande número de transfusões às quais os pacientes são submetidos, que fazem com que o paciente passe muito tempo em hospitais, faz com que façam mais viagens e também certamente são importantes as possíveis complicações infecciosas e não infecciosas das SMD.

472 PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA E EXCESSO DE ADIPOSIDADE EM PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSTICA

Mendona PS, Aguiar APN, Borges DP, Junior HLR, Mota AGM, Falcão LB, Sampaio HAC, Feitosa RP, Martins MRA, Magalhães SMM

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

Introdução: O excesso de peso, além de predispor à carcinogênese, é um fator de mau prognóstico em pacientes com câncer. Existe evidência de que o aumento de peso ao longo da vida aumenta o risco de surgimento de Síndrome Mielodisplástica (SMD). O IMC é amplamente utilizado como marcador nutricional devido ao seu baixo custo e simplicidade, principalmente nos serviços públicos de saúde, mas não diferencia massa magra ou distribuição de gordura. Outros marcadores de gordura corporal são mais precisos, como o Percentual de Gordura Corporal (% GC), a espessura da Dobra Cutânea Tricipital (DCT) e a Circunferência da Cintura (CC). Outros marcadores devem ser considerados, como perfil lipídico e resistência à insulina, todos necessários para o diagnóstico da Síndrome Metabólica (SM), um grupo de fatores de risco que eleva o risco de eventos cardiovasculares. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de síndrome metabólica, excesso de peso e adiposidade em pacientes com síndrome mielodisplástica. **Material e métodos:** Nesse estudo transversal, foram avaliados 61 pacientes diagnosticados com SMD e 61 indivíduos saudáveis pareados de acordo com sexo e idade. Os dados antropométricos (peso, altura, DCT e CC) foram aferidos por métodos convencionais. O percentual GC foi determinado por meio de bioimpedância elétrica. Pacientes com IMC 25kg/m² foram considerados com excesso de peso. Percentuais GC > 25% (masculino) ou > 35% (feminino) foram considerados elevados. Os critérios de diagnóstico de SM seguiram o NCEP-ATP III (2001): CC 102 cm (sexo masculino) ou 88 cm (sexo feminno), HDL-colesterol < 40 mg/dL (masculino) < 50 mg/dL (feminino), pressão arterial sistólica 130 mmHg ou diastólica 85 mmHg, triglicerídeos 150 mg/dL e glicemia de jejum 110 mg/dL. A diferença entre as proporções foi verificada com o teste de hipótese Z-teste. O nível de significância foi fixado em 5%. **Resultados:** A idade média dos pacientes com SMD foi de 73,5 ± 10,4 anos, e dos controles foi de 73,0 ± 7,7 anos. A maioria dos pacientes era do sexo feminino 62,3% (n = 38). De acordo com a classificação da OMS, 78,6% dos pacientes com SMD foram classificados como de menor risco (AR, ARSA ou CRDM) e 21,4% como de maior risco (AREB I e AREB II). Valores de IMC 25 kg/m² foram observados em 59% (n = 36) dos pacientes com SMD e 57,4% (n = 35) dos controles (p = 0,85). Valores aumentados de percentual GC foram detectados em 68,9% (n = 42) dos pacientes com SMD e em 50,8% (n = 31) nos controles saudáveis (p = 0,04). CC elevado estava presente em 81,9% (n = 50) e em 57,4% (n = 35) no grupo SMD e no grupo saudável, respectivamente (p < 0,01), e DCT elevado foi observada em 44,3% (n = 27) e 26,2% (n = 16) em saudável (p = 0,04). A prevalência de SM foi de 54,1% (n = 33) no grupo SMD e 36,1% (n = 22) no grupo saudável (p = 0,04). **Discussão:** Aumento da CC foi a anormalidade mais frequente, observada mesmo em pacientes com SMD com IMC normal. A maioria dos pacientes com SMD preenchia os critérios para o diagnóstico de SM. Em outros estudos, múltiplas comorbidades foram detectadas na maioria dos pacientes, e elas são conhecidas por aumentar o risco de morte não relacionada à doença, particularmente devido a eventos cardíacos. **Conclusão:** Nossos resultados mostraram que houve maior prevalência de sobrepeso/obesidade e maior prevalência de SM no grupo de pacientes com SMD. Nós sugerimos fortemente que o sobrepeso e a obesidade sejam mais bem avaliados, combinando diferentes marcadores e medidas antropométricas.

473 IMMUNE DYSFUNCTION AND IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF HYPOMETHYLATING AGENTS ON MONOCYTES FROM MDS PATIENTS

Zambuzi FA[a], Castro RC[a], Silva JLC[b], Traina F[b], Emery FS[a], Frantz FG[a]

[a] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

Objective: Studies evidenced a contribution of immunological pathways in myelodysplastic syndromes' (MDS) pathogenesis and prognosis, which highlights the importance of understanding the immune dysfunction during disease establishment and progression. Recent data indicates that hypomethylating agents have immunomodulatory effects, by affecting immune cellular components. In this context, we aimed to evaluate immunological markers in plasma samples of MDS patients and to determine the effect of the treatment with hypomethylating agents on monocyte functions. **Methods:** For this purpose, 14 MDS patients and 20 healthy individuals were recruited in Hematology outpatient of HCFMRP and USP community, and signed the written informed consent form according to the Declaration of Helsinki. Peripheral blood was collected from participants for plasma separation and isolation of monocytes by magnetic beads assay. Plasma samples were used for cytokine

quantification and isolated monocytes were treated in vitro with Decitabine, prior to infection with Mycobacterium tuberculosis (Mtb). After infection, cell functions were evaluated through phagocytosis and microbicidal assay and cytokine production. **Results and Discussion:** Among 14 MDS patients evaluated the mean age of diagnosis was 58 years, and 7 were male (50%). These patients were diagnosed according to WHO 2017 criteria with the following entities: 5 with MDS with single lineage dysplasia, 5 with MDS with multilineage dysplasia, 3 as MDS with excess blasts and 1 with MDS with ring sideroblasts. Initially, we quantified plasma cytokines to identify immune profile of these patients and observed a reduction in the levels of IFN-, TNF-, IL-8, IP-10, IL-1, CCL5, IL-4, IL-17, IL-2 and IL-12 when compared to controls, suggesting an immune dysfunction of MDS patients. Also, cytokines presented a positive correlation with platelet count. In this context, platelet has been described as a mechanism of immune regulation and its quantification is used for risk stratification in MDS. When we evaluate the effect of hypomethylating agents on monocytes infected in vitro with Mtb, from both healthy and MDS groups, the treatment with decitabine 5μM modulates phagocytic and microbicidal capacity only in healthy individuals. Also, the cytokine production after stimulation with bacteria was not modulated in patients. Thus, despite the fact that hypomethylating agents could modulate immune cells, we observed that in monocytes from MDS patients the in vitro treatment did not influence the ability of these cells to recognize and respond against Mtb. These results could be associated with an intrinsic dysfunction of cells, due to myeloid dysplasia and advanced age of patients, and were not reverted by epigenetic treatment, as demonstrated in healthy donors, in which decitabine increased phagocytosis and IL-8 and IL-6 release. **Conclusion:** Together, our data indicated that MDS patients presented an immune dysfunction, demonstrated by alterations in the plasma cytokines' profile. These cytokines could be associated with hematological parameters, important in the patients' risk stratification. In addition, in vitro epigenetic treatment appeared to not modulate monocyte function in these patients.

Keywords: Cytokine; Decitabine; Myeloid malignancies.
Financial Support: Fapesp [grant n. 2017/05365-8], CAPES and CNPq [process n. 170597/2017-2].

474 PERFIL IMUNOFENOTÍPICO DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA EM SERGIPE – RESULTADOS PRELIMINARES

Pinheiro LHS[a], Santos WM[a], Silva NL[a], Carneiro DL[a], Santos LM[b], Schimieguel DM[a]

[a] *Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil*
[b] *Centro de Oncologia Oswaldo Leite, Hospital de Urgência de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil*

Objetivos/Justificativa: A síndrome mielodisplásica (SMD) compreende um grupo de neoplasias hematológicas caracterizadas por hematopoiese ineficaz, com displasias em uma ou mais linhagens celulares, citopenia periférica e medula óssea normo ou hipercelular. Apresenta maior incidência entre os 70 e 75 anos de idade e prevalência em indivíduos do sexo masculino. Aproximadamente 30% dos pacientes diagnosticados com síndrome mielodisplásica apresentam transformação para leucemia mieloide aguda. Além das alterações morfológicas e citogenéticas, algumas características imunofenotípicas auxiliam no diagnóstico e prognóstico da SMD. Devido aos escassos dados de literatura da região e à crescente demanda, este trabalho teve como objetivo caracterizar o perfil imunofenotípico de pacientes adultos diagnosticados com síndrome mielodisplásica. **Material e métodos:** Foram estudados, incialmente, oito pacientes adultos do sexo masculino e feminino, com suspeita clínica de SMD, provenientes do Centro de Oncologia Oswaldo Leite do Hospital de Urgência, em Sergipe. Atendendo aos dispositivos legais, o trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Foram realizadas análises morfológicas e imunofenotípicas em amostras de sangue periférico e medula óssea. O perfil imunofenotípíco foi determinado com base no painel do Grupo Brasileiro de Citometria de Fluxo (GBCFlux). As análises foram realizadas em citômetro de fluxo Fluorescence Activated Cell Analyser (FACScan, San Jose, CA, USA), com aquisição de 50.000 eventos totais, levando-se em consideração os parâmetros FOWARD SCATTER (FSC), que avaliam o tamanho celular, e SIDE SCATTER (SSC), que avalia a complexidade celular. **Resultados:** Entre os casos suspeitos de SMD, dois apresentaram pancitopenia periférica importante e três com bicitopenia. Dois casos apresentaram apenas uma linhagem diminuída, um com plaquetopenia e outro com anemia, e um paciente não apresentou redução em nenhuma das linhagens no sangue periférico. As análises morfológicas da medula óssea demonstraram normocelularidade na maioria dos casos, e apenas dois casos com displasias de linhagem importantes, sem aumento significativo do número de blastos. Dos oito casos estudados, sete deles não apresentaram aumento nas células imaturas marcadas com CD34+ e CD117+. Sete casos apresentaram expressão aberrante do CD7+ e quatro casos para CD3+, que são marcadores expressos na linhagem linfoide T. Outra expressão aberrante, a do CD56+, que é um marcador de células NK, foi observada em cinco casos; e o CD22+, que é um marcador característico da linhagem linfoide B, esteve presente em quatro casos. **Discussão:** Este estudo evidencia a importância da imunofenotipagem no diagnóstico das síndromes mielodisplásicas, visto que os marcadores imunofenotípicos podem auxiliar na investigação de anormalidades de maturação, por meio da detecção da perda parcial ou total de um antígeno em pelo menos 10% das células em uma população de interesse; parada de maturação; expressão assíncrona de dois antígenos durante a maturação; expressões aberrantes: presença de CD7 ou CD56 na linhagem granulocítica; e complexidade (SSC) diminuída nos granulócitos (hipogranularidade). **Conclusão:** Concluiu-se, a partir deste estudo, que a citometria de fluxo é uma ferramenta auxiliar válida, principalmente nos casos em que as alterações morfológicas não são tão evidentes, podendo também auxiliar no prognóstico destes pacientes.

475 SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH E MIELODISPLASIA: RELATO DE CASO CLÍNICO

Moura HC[a], Santos IMF[a], Chaer LN[a], Aroucha AQSM[a], Souza ES[a], Lyra PT[a], Falcão ACAM[a], Costa MFH[a,b]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: Relatar caso clínico de um paciente portador de Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) acompanhado nos serviços de Imunologia e Hematologia de um Hospital Universitário do Nordeste do Brasil. **Método:** Relato de caso clínico, mediante revisão de prontuário. **Relato de caso clínico:** Paciente do sexo masculino, 25 anos, pais não consanguíneos, acompanhado no serviço de Imunologia Clínica do IMIP, por infecções respiratórias recorrentes, plaquetopenia e eczema desde o primeiro ano de vida. Segundo genitora, tinha história de sangramentos – epistaxe e hematomas pelo corpo sem associação com trauma, recorrentes. Não possuía história familiar de óbitos precoces ou imunodeficiências, além de nunca ter sido internado em unidade de terapia intensiva. Diagnóstico fenotípico de WAS realizado em 2003, tendo sido instituído tratamento com sulfametoxazol/trimetoprim profilático e gamaglobulina humana. Paciente evoluiu clinicamente estável, com poucas infecções respiratórias e melhora do eczema. Abandonou o acompanhamento da Imunologia a partir de 2012. Em 2017, internou devido a pneumonia complicada com derrame pleural; por apresentar plaquetopenia persistente e neutropenia, foi encaminhado para o Ambulatório de Hematologia para investigação, com diagnóstico de mielodisplasia. Paciente foi avaliado para possibilidade de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), porém não possui doador aparentado e nem não aparentado até o momento. Atualmente, encontra-se internado por quadro de febre, tosse, dor torácica, sudorese noturna, com infiltrado em hemitórax direito extenso. Realizou broncoscopia, e lavado broncoalveolar foi positivo para leveduras, sendo iniciado tratamento. Além disso, possui história de drogadição há seis anos e diarreia intermitente, com sorologias negativas. **Discussão:** A SWA é uma doença rara de imunodeficiência primária causada por mutações no gene WAS exclusivamente nas células hematopoiéticas, podendo resultar em trombocitopenias e neutropenias com mielodisplasia. A doença se caracteriza, além das citopenias citadas, por eczemas e infecções recorrentes, bem como aumento da incidência de autoimunidade e malignidades associadas. O fenótipo clínico da doença, quando não devidamente tratado, pode resultar em complicações graves aos portadores e elevada taxa de óbito. O tratamento de escolha com os melhores resultados é o TCTH, de preferência de um doador compatível aparentado. **Conclusão:** A SWA é rara, e apresentar este re-

lato e suas manifestações clínicas, semelhantes à literatura existente, contribui para o conhecimento desta doença.

476 RELATO DE CASO: SÍNDROME MIELODISPLASICA/ SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVA ASSOCIADA A AUMENTO DE SIDEROBLASTOS EM ANEL E TROMBOCITOSE

Sousa I, Franzon CMR, Wagner AOM

Laboratório Médico Santa Luzia, Florianópolis, SC, Brasil

Objetivo: Síndrome Mielodisplásica/Sindrome Mieloproliferativa com sideroblastos em anel e trombocitose (MDS/MPN-RS-T) é uma nova categoria publicada na Classificação de Tumores Hematológicos e Tecidos Linfoides (WHO) 2017, e apresenta características clínicas, laboratoriais e moleculares específicas. A correlação com a mutação SF3B1 é fundamental para definir a MDS/MPN-RS-T como uma entidade completa. O presente estudo relata o caso de um paciente com Síndrome Mielodisplásica/Síndrome Mieloproliferativa com sideroblastos em anel e trombocitose. **Materiais e métodos/Relato de caso:** Paciente de 78 anos, sexo masculino, com indicação clínica de anemia macrocítica e trombocitose persistente. A amostra de medula óssea foi enviada para avaliação morfológica, pesquisa de ferro medular e análise imunofenotípica. A análise imunofenotípica foi realizada utilizando protocolo Euroflow e em equipamento FACS CANTO II – 8 cores. A pesquisa de ferro medular foi realizada através da coloração de Pearls e o mielograma foi avaliado por meio da coloração de Giemsa. **Resultados:** O estudo imunofenotípico revelou alterações de maturação em células precursoras/progenitoras (células pouco diferenciadas na expressão de CD117 X HLADR), série granulocítica (hipogranulação e desvio maturativo) e série eritroide (aumento de formas imaturas CD117+ CD105+ e fraca expressão de CD36 e CD71). A análise morfológica evidenciou hiperplasia de série eritroide com desvio maturativo, diseritropoiese e série megacariocítica com dismegacariopoiese. A avaliação de ferro medular evidenciou 40% de sideroblastos e 35% de sideroblastos em anel. A conclusão diagnóstica foi Síndrome Mielodisplásica/Síndrome Mieloproliferativa, Anemia Refratária com Sideroblastos em Anel associoada com Trombocitose. **Discussão:** Baseados nas características clínicas e moleculares, a revisão WHO 2017 classificou formalmente as MDS/MPN-RS-T como uma doença completa. Os critérios incluem trombocitose > 450 x 109/L associada com anemia refratária, diseritropoiese em medula óssea com sideroblastos em anel representando 15% ou mais dos precursores eritroides e alterações em megacariócitos. A mutação no gene SF3B1 é a anormalidade genética mais significativamente associada às MDS/MPN-RS-T, estando presente em aproximadamente 80% desses casos. De acordo com Patnaik e Tefferi, uma hipótese da relação dessa mutação com o surgimento dos sideroblastos em anel é que a mutação SF3B1 pode alterar a expressão de determinados genes, desregulando a homeostase mitocondrial do ferro, resultando na formação de sideroblastos em anel. Se a mutação SF3B1 é identificada, o diagnóstico de MDS/MPN-RS-T pode ser feito se os sideroblastos em anel compreenderem apenas 5% da série eritroide, enquanto pelo menos 15% de sideroblastos em anel ainda são necessários para o diagnóstico nos casos em que não se detectam essa mutação. Zhaodong Xu apresentou um caso semelhante ao presente relato, no qual o paciente apresentava trombocitose persistente, aspirado de medula óssea com dismegacariopoiese, eritropoiese megaloblástica com displasia e 40% de sideroblastos em anel. **Conclusão:** No presente caso, as análises imunofenotípica, morfológica e a avaliação de ferro medular foram fundamentais para o diagnóstico e classificação da doença; no entanto, as análises citogenética e molecular seriam um complemento importante para essa avaliação, sendo sugeridas no laudo do paciente para concluir o diagnóstico.

477 ISOCROMOSSOMO I(7)(Q10) NA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA ASSOCIADA A BOM PROGNÓSTICO: RELATO DE CASO

Garcia YDO[a], Mesquita JL[a], Rosales YMZ[a], Moura ATG[a], Santos TEJD[a], Duarte FB[a], Velloso EDRP[b], Lemes RPG[a]

[a] *Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Relatar caso clínico de paciente jovem com Síndrome Mielodisplásica associada ao isocromossomo i(7)(q10). O isocromossomo 7 [i(7q)] é uma anormalidade citogenética caracterizada por um cromossomo 7 anormal no qual o braço curto está ausente e o braço longo está duplicado. Anormalidades relacionadas ao cromossomo 7, particularmente deleção do 7q estão associadas a prognóstico ruim, entretanto o i(7q) é raramente observado na SMD e seu papel prognóstico é desconhecido. **Materiais e métodos /Relato de caso:** Paciente de 20 anos, sexo masculino, com diagnóstico de SMD estabelecido há 4 anos, quando hemograma revelava: plaquetopenia (68.000/mm³), leucopenia (2.700/mm³), hemoglobina: 13,3g/dL e VCM: 103fl. Mielograma revelou hiperplasia eritroide relativa e diseritropoese com presença de formas megaloblastoides, com núcleo aberrante e figuras de mitose; série granulocítica com acentuada hipoplasia. A histologia revelou medula óssea hipocelular com dismegacariopoese e diseritropoese sem mielofibrose. Cariótipo mostrou i(7)(q10) como única anormalidade em 8/20 metáfases analisadas. Pesquisa da mutação Jak2 V617F negativa. O diagnóstico diferencial foi realizado apresentando-se negativo para neoplasias sólidas, disfunções tireoidianas (TSH:2,56mUI/mL e T4:0,97ng/dL), renais (Ureia: 26,0 mg/dL; Creatinina: 0,86 mg/dL; Sódio 143,0 mmol/L; Potássio: 3,0 mmol/L bilirrubina), hepáticas (TGO: 31,0 U/L; TGP: 33 U/L; GGT: 13 U/L e Fosfatase Alcalina: 527 U/L), doenças autoimunes (Fator Antinuclear – FAN-negativo), infecciosas (não reagente para Hepatite B, Hepatite C e HIV), porém foi reagente para Citomegalovírus (IgG74UA/mL). O paciente foi tratado durante 4 anos com ácido fólico, cianocobalamina, piridoxina e tiamina, mantendo-se assintomático, com plaquetas: 142.000/mm³, hemoglobina: 13,6g/dL, macrocitose; leucócitos: 2.500/mm³. **Discussão:** Anormalidades citogenéticas, principalmente aquelas caracterizadas por perda de material genético (incluindo 5q e 7q), estão fortemente implicadas a SMD. O braço longo do cromossomo 7 abriga vários genes pertinentes à preservação da homeostase e sua deleção está associada a pior prognóstico. O i(7q) é uma anormalidade citogenética rara na SMD, principalmente em jovens, sendo este o primeiro relato de um paciente procedente do Nordeste brasileiro com SMD associada a i(7q) e com manifestações clínicas leves e prognóstico favorável. Leung e colaboradores (2006) relataram o primeiro caso de SMD associado a i(7q) no Canadá, mostrando também bom prognóstico. **Conclusão:** O presente caso sugere que o i(7)(q) confere bom prognóstico na SMD; entretanto, há necessidade de maior número de casos e seguimento cauteloso para confirmar este achado.

Palavras-chave: Isocromossomos; Neoplasias hematológicas; Síndromes mielodisplásicas; Cariótipo.

478 DEPÓSITOS DE FERRO EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL POR SOBRECARGA DE FERRO TRANSFUSIONAL EM PACIENTE COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA: RELATO DE CASO

Pinto AFDA, Portilho DR, Oliveira LR, Paula LEJ, Filho LGS, Silveira SCF, Pardi VAS

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

Mulher, 58 anos, diagnóstico em 2014 de Síndrome Mielodisplásica (SMD) com citopenias refratárias com displasia multilinhagem segundo critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS 2017). Recebeu tratamento com talidomida e azacitidina, sem benefícios. Submeteu-se a transfusões regulares de concentrado de hemácias e plaquetas, com aumento progressivo da ferritina sérica, motivando introdução de quelante de ferro. Essa terapia, entretanto, foi insatisfatória por intolerância gastrointestinal. Após 55 meses, passou a apresentar alterações do equilíbrio com quedas frequentes e aumento da dependência para atividades de vida diária. Em internação motivada por trauma cranioencefálico após queda, submeteu-se a estudo por tomografia computadorizada (TC) de crânio que revelou hemorragia subaracnoide traumática em região parietal direita e lesão hipodensa em hemisfério cerebelar direito, sem efeito de massa. TC de crânio controle mostrou reabsorção da hemorragia no lobo parietal direito, sem alteração do aspecto da lesão cerebelar. Optou-se por estudo por ressonância magnética (RNM), que revelou depósitos de material ferromagnético em núcleos denteados do cerebelo e em núcleos da base bilateralmente, edema vasogênico na substância branca do hemisfério cerebelar direito ao redor do núcleo denteado, com provável extensão ao pedúnculo cerebelar médio ipsilateral. Estudo dirigido de RNM para abdome documentou depósito acentuado de ferro em fígado (LIC 19,4 mg/g pelo protocolo de Rennes), baço e pâncreas. Paciente continuou seguimento ambulato-

rial, permanecendo com ataxia e vômitos a despeito de medicação sintomática. As SMD consistem em grupo de doenças hematopoiéticas clonais caracterizadas por hematopoese ineficaz, displasia da medula óssea, citopenias em sangue periférico e risco elevado de transformação para leucemia mieloide aguda. Anemia é a citopenia mais comum, e até 90% dos pacientes necessitam de transfusões regulares. Mais de 50% apresentam concentração de hemoglobina abaixo de 10 g/dL e 27% têm níveis abaixo de 8 g/dL, estando a anemia associada à redução do desempenho físico e da qualidade de vida. Em compasso direto com a frequência de transfusões de concentrado de hemácias, a sobrecarga de ferro se estabelece. Acredita-se que a sobrecarga na SMD, primariamente decorrente de transfusões crônicas, possa ser também resultado de eritropoiese ineficaz com consequente intensificação de anemia, aumento dos níveis séricos de eritropoietina e redução inapropriada de hepcidina. O ferro pode, então, acumular-se em múltiplos órgãos e os achados mais encontrados são hepatomegalia, esplenomegalia, cardiopatia, diabetes e cirrose hepática. A associação entre acúmulo anormal de ferro no cérebro e doença neurodegenerativa é bem reconhecida, mas manifestações neurológicas raramente ocorrem. Há, por exemplo, associação de doenças do movimento e hemocromatose, mas não encontramos casos que correlacionem alteração em sistema nervoso central (SNC) e SMD. No caso descrito, o depósito de ferro em SNC foi um achado incidental. Observamos que os sintomas neurológicos apresentados intensificaram o prejuízo na qualidade de vida, podendo haver relação de causa-efeito entre depósito de ferro nos núcleos da base e cerebelo e disfunções neurológicas. Assim, uma vez instalada a sobrecarga do metal, além das medidas específicas para quelação, atenção deve ser voltada para possível acometimento a determinar disfunção neurológica.

479 DETECÇÃO DE DOIS CLONES CITOGENÉTICOS INDEPENDENTES E SUA CARACTERIZAÇÃO POR FISH EM PORTADOR DE MIELOMA MÚLTIPLO E NEOPLASIA MIELOIDE RELACIONADA À TERAPÊUTICA

Mendes RFP, Leal AM, Cordeiro MG, Rocha V, Martinez GA, Velloso EDRP

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

Objetivo: Elucidar as alterações citogenéticas observadas em um portador de neoplasia mieloide relacionada à terapêutica (NM-T) e com Mieloma Múltiplo em atividade (MM). **Materiais e métodos/Relato de caso:** Paciente feminina, 79 anos, com diagnóstico de carcinoma ductal invasivo de mama em 2010, tratada com quimioterapia neoadjuvante (adriablastina, ciclofosfamida e taxol), seguida por cirurgia, radioterapia e tamoxifeno. Progressão óssea em 2012, tratada com anastrozol. Em 2015, com anemia e alteração da função renal, foi diagnosticada com MM IgG lambda, ISS III e tratada com 9 ciclos de MDT, com resposta parcial muito boa. Em julho/2017, apresentou nova progressão óssea do câncer de mama (2 ciclos capecitabina). Em novembro/2017, foi detectada bicitopenia e elevação do pico monoclonal. Hemograma: Hb 10,2g/dL, VCM 104fL, Leucócitos 3120/mm^3, Neutrófilos 600/mm^3, Monócitos 1200/mm^3, Plaquetas 181mil/mm^3, eletroforese de proteína sérica com componente M 0,8g/dL. Mielograma hipercelular, displasia das 3 séries, 1,2% de mieloblastos, 2,4% de plasmócitos e 11,2% de monócitos. Foi realizado cariótipo sem e com agente estimulante para células B (TPA, 12-O-tetradecanoilforbol 13-acetate), que mostrou a presença de dois clones aberrantes distintos 46,XX,i(17)(q10)[6]/45,XX,-7[4]/46,XX[10]. Foi realizado o diagnóstico de NM-T (leucemia mielomonocítica crônica relacionada à terapêutica) e MM em atividade. Foi feito estudo por FISH com sondas delP53, visando o estudo do i(17q) e sonda del7q para estudo da monossomia 7 (Cytocell©) com e sem separação de células CD138+ para estudo da população plasmocitária (EasySep©), visando determinar qual anormalidade estava relacionada ao clone de plasmócitos e ao mieloide. **Resultados:** No cariótipo, o clone com i(17)(q10) foi detectado em metáfases de cultura estimulada com TPA e a monossomia do cromossomo 7 foi encontrada em metáfases de cultura sem agente estimulante. O estudo por FISH interfásico nas células CD138+ mostrou-se negativo para deleção do gene TP53 e positivo para monossomia/deleção 7 em 40% das células. No material das culturas da citogenética, o FISH mostrou a presença dos dois clones. Na cultura com TPA, observou-se 54% dos núcleos interfásicos com monossomia/deleção 7 e 23% dos núcleos com deleção TP53. Na cultura sem TPA, observamos 53% dos núcleos com monossomia/deleção 7 e 12% dos núcleos com deleção TP53. **Discussão e conclusão:** Como o clone com i(17)(q10) foi detectado em metáfases de cultura com agente mitogênico direcionado à população B, nossa hipótese foi que esta anormalidade estaria relacionada à discrasia de células plasmáticas. Já o clone com monossomia do 7 foi detectado em metáfases de cultura sem agente estimulante, sugerindo relação com a neoplasia mieloide. Contudo, foi demonstrado pelo FISH que apenas a monossomia do 7 estava presente nos plasmócitos, alteração relativamente rara em mieloma múltiplo. Por sua vez, acreditamos que tanto a monossomia do 7 quanto o i(17)(q10) são alterações citogenéticas relacionadas à NM-T, uma vez que foram demonstradas no FISH das culturas sem agente estimulante, representando células em divisão espontânea. Assim, o estudo por FISH foi capaz de elucidar a delP53 como evento secundário e relacionado apenas à neoplasia mieloide, não sendo detectado no clone do mieloma.

480 GATA2 DEFICIENCY SYNDROME: CASE REPORTS

Silva MCA[a], Nogueira FM[a], Dinardo CL[a], Dezan MR[a], Castelli JB[b], Vasconcelos DM[c], Rocha V[a], Velloso EDRP[a]

[a] *Disciplina de Hematologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP), São Paulo, SP, Brazil*

[b] *Laboratório de Patologia, Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP), São Paulo, SP, Brazil*

[c] *LIM/56 – Laboratório de Investigação em Dermatologia e Imunodeficiências, Departamento de Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP), São Paulo, SP, Brazil*

Objective: GATA2 deficiency syndrome is an autosomal dominant disease caused by the congenital haploinsufficiency of the GATA2 gene. It has a variable hematological and systemic clinical spectrum, with the most recognized entities being Emberger syndrome (primary lymphedema associated with myelodysplastic syndrome) and MonoMac syndrome (monocytopenia and mycobacterial infections). It appears to be one of the most common myeloid neoplasm-prone syndromes with about 600 published cases and responsible for 7% of childhood MDS. The present study aims to describe cases of GATA2 deficiency syndrome diagnosed in a single hospital center. **Material and methods:** Cases of cytopenias associated with congenital lymphedema or the presence of warts refractory to treatment were evaluated for mutation of the GATA2 gene and presence of myelodysplastic syndrome. The following were analyzed: family history of hematologic neoplasia, phenotype, findings on aspirate and bone marrow biopsy, clonal cytogenetic changes and Sanger sequencing of GATA2 exons 1–6 gene (Hsu, 2011). The study was approved by the local ethics committee. **Results:** We identified 6 cases with suspected GATA2 deficiency syndrome – 3 female cases – from January 2010 to June 2017 in a specialized tertiary outpatient clinic, corresponding to 6/300 (2%) new cases of MDS predominantly in the adult population. Age at diagnosis ranged from 15 to 29 years. Two patients had a family history of hematologic neoplasm (non-Hodgkin's lymphoma and post-treatment MDS), five had lymphedema, two had recurrent warts. Findings in peripheral blood included: anemia (4/6), neutropenia (2/6), monocytopenia (3/6), and thrombocytopenia (5/6). Aspiration and bone marrow biopsy revealed global hypocellularity in most cases; 3/6 had dysplasia, blast cell/CD34 increase in 1 case, and grade-2 fibrosis also in 1 case. Clonal cytogenetic changes were identified in 4 cases, with monosomy 7 (associated with symptomatic bone marrow failure) and clonal alterations with partial trisomy of chromosome 1. Five patients had DNA available for analysis. Sequencing of exons 1 to 6 of the GATA2 gene detected the mutation in 3/5 cases studied: c.1052-1053 delinsTT; c.630-643 del; c.1079 G>T. Two patients died due to MDS/AML, 2 by infection and 2 are alive, one of them post-HSCT. **Discussion:** In our cohort, recurrent HPV infection and lymphedema helped in the identification of GATA2 deficiency syndrome, but there may be less apparent phenotypes such as the presence of cases of aplastic anemia with GATA2 mutations. The absence of a mutation in the two unidentified cases does not rule out the diagnosis, and sequencing of intron 4, where the regulatory region of the GATA2 gene is located and whose mutations can also lead to gene haploinsufficiency, is necessary. Both the evolution of myeloid neoplasia and the recurrent infections are responsible for the high mortality in this group of patients. The recommended therapy is

allogeneic HSCT, but the ideal timing is still unclear. **Conclusion:** Emberger and MonoMac syndromes are easily identifiable phenotypes of GATA2 deficiency syndrome. The low age of MDS presentation and high mortality in this cohort reinforce the importance of its identification, choice of appropriate therapy and evaluation of family members at risk.

481 APLASIA SELETIVA DA SÉRIE ERITROIDE COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA: RELATO DE CASO

Holanda TL, Mota AGM, Ribeiro MS, Falcão LB, Silva PM, Aguiar APN, Lima EOC, Magalhães SMM

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

Introdução: As síndromes mielodisplásicas (SMD) são caracterizadas como um grupo de doenças que têm em comum um defeito clonal das células hematopoiéticas. As manifestações clínicas são devidas às citopenias refratárias, com risco de progressão para leucemia mieloide aguda. A incidência é crescente com a idade. A presença de citopenias periféricas associadas às alterações morfológicas, não é, por si, evidência de doença clonal e falta um marcador confiável para confirmar o diagnóstico, o que torna muito importante um protocolo de exclusão de causas não clonais e de outras doenças hematológicas. **Objetivos:** Discutir critérios de diagnóstico da SMD e situações de diagnóstico diferencial difícil. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 48 anos, motorista, há cerca de 4 meses desenvolveu síndrome anêmica, tendo sido tratado empiricamente com ferro oral, vitamina B12 e ácido fólico, sem resposta. Tinha histórico de 8 transfusões de CH prévias. Exame físico: sobrepeso, palidez sem icterícia, espaço de Traube ocupado. ECOG *performance status* 3. Exames laboratoriais: Hb 6,9 g/dL, VCM 91,8 fL, CHCM 35,0 g/dL, reticulócitos 0,2%, plaquetas e leucócitos normais, Coombs direto negativo, LDH 637 U/L, ferritina 796 ng/mL, IST 85%, eletroforese de proteínas sem alterações, sorologias para HIV e hepatites B e C não reagentes, FAN não reagente, pesquisa de deficiência de CD55 e CD59 negativa, eritropoetina sérica 3.136,6 mUI/mL. Mielograma com acentuada hipoplasia eritroide, ausência de alterações displásicas e contagem de blastos 1,5%; biópsia de medula óssea com hipoplasia eritroide moderada, diseritropoese e dismegacariopoese leves, NL intertrabeculares, trama reticulínica focalmente espessada em aglomerados linfoides, inconspícua no restante da medula; imuno-histoquímica: CD34 e p53 sem alterações, infiltrado linfoide predominantemente composto por células T, polimórfico, sem critérios para doença linfoproliferativa; cariótipo 46, XY[20]. TC abdome: hepatoesplenomegalia homogênea leve, TC tórax: sem alteração. Paciente evoluiu com dependência transfusional (4CH/m) durante seis meses e uma elevação significante na ferritina sérica para 3.097 ng/dL. As sorologias para toxoplasmose, CMV e parvovírus B19 foram solicitadas com os seguintes resultados: CMV IgG reagente, parvovírus B19 (IgG) reagente. A revisão da histopatologia da medula óssea por hematopatologista experiente foi favorável ao diagnóstico de Aplasia Seletiva da Série Eritroide (ASSE). O paciente foi então tratado de acordo com as diretrizes terapêuticas para ASSE, com prednisona e ciclofosfamida, sem resposta satisfatória. Apresentou resposta lenta e progressiva à associação de prednisona e ciclosporina. **Conclusão:** O diagnóstico da SMD, apesar de atualmente contar com técnicas citogenéticas e moleculares, permanece baseado nas alterações morfológicas. A interação com a hematopatologia é fundamental. O diagnóstico diferencial da medula hipoplásica com alterações displásticas ainda é um desafio.

482 DISPLASIA MEGACARIOCÍTICA: UMA ANÁLISE POR CITOGENÉTICA MOLECULAR E POR IMUNO-HISTOQUÍMICA DE MICROMEGACARIÓCITOS E FORMAS NÃO LOBULADAS

Ribeiro MMS, Costa MB, Mota AGM, Falcão LB, Lima EOC, Aguiar APN, Mendona PS, Magalhães SMM

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

Introdução: As síndromes mielodisplásticas (SMD) são um grupo heterogêneo de desordens clonais da célula-tronco hematopoiética caracterizado por hematopoese ineficaz e citopenias periféricas. A presença dessas citopenias associada à displasia em pelo menos uma das linhagens de células mieloides caracterizam esse grupo de doenças. O diagnóstico da SMD se baseia na presença de alterações displásticas em pelo menos 10% da população de uma linhagem. Em relação às displasias megacariocíticas, as anormalidades mais comuns são os micromegacariócitos, as formas hipolobuladas, hiperlobuladas com núcleo hipercromático e múltiplos núcleos amplamente separados. Os micromegacariócitos são característicos da SMD, mas também podem estar presentes em outras doenças hematológicas e em outras doenças não hematológicas. A presença de megacariócitos não lobulados é uma característica morfológica de referência da Síndrome 5q. **Objetivo:** Avaliar pacientes com presença de micromegacariócitos e megacariócitos mono ou hipolobulados, sem análise citogenética clássica disponível ou inadequada (analisada em menos de 20 metáfases) através da citogenética molecular e imuno-histoquímica (IHC). **Material e métodos:** Foram incluídos no estudo 44 pacientes adultos, com alteração displástica na série megacariocítica (micromegacariócitos e megacariócitos mono ou hipolobulados) e citogenética convencional não disponível por ausência de metáfase ou número insuficiente. Os pacientes foram atendidos em ambulatório de referência em Hematologia, em hospital universitário, no período de janeiro de 2016 a julho de 2017. Foi realizada revisão de todas lâminas de biópsia por hematopatologista experiente, confirmando a presença dessas células. Para a avaliação da mutação do gene TP53 e análise da deleção 5 (-5q) pelo processo de Hibridização *in situ* por Fluorescência (FISH), foram utilizadas células da medula óssea com a sonda P53 (LPH 017-S) para região p13 do cromossomo 17 e a sonda del (5q) (LPH 024-S) para a região 5q3.1. Para a avaliação imuno-histoquímica foram utilizados os anticorpos CD34, CD 61 e p53. **Resultados:** Dos 44 pacientes, 24 (54,54%) eram do sexo feminino e 20 (45,46%) do sexo masculino. Com relação à idade, a média foi de 71 anos. Desse total, 24 (54,5%) foram diagnosticados com SMD, 7 (15,9%) com diagnóstico benigno, 3 (6,81%) maligno e 10 (22,72%) inconclusivos. A deleção 5q não foi detectada pela FISH em nenhum dos pacientes avaliados, enquanto a análise pela sonda para p53 mostrou amplificação em 6,81% (3/44). Em relação à IHC, uma positividade para p53 foi observada em 4 pacientes, sendo um com diagnóstico de SMD/SMP e 3 com SMD-SA-DM. Os resultados mostraram 4 pacientes (9,09%) com CD34 positivo (1%, 2% ou 4%), sendo 1 com LMMC, 2 com SMD-SA-DM e 1 portador de SMD-DM. **Discussão:** Os resultados demonstram a ocorrência de megacariócitos hipolobulados e micromegacariócitos num percentual significativo de pacientes sem SMD e sem doença hematológica. Em relação à FISH, utilizada na ausência ou baixo índice mitótico, não houve deleção do cromossomo. Quanto à análise da IHC, esta confere que esse marcador de p53 pode auxiliar no prognóstico, principalmente nos pacientes de baixo risco. **Conclusão:** Alterações displásticas em megacariócitos, notadamente os micromegacariócitos e as formas não lobuladas, devem ser investigadas, pois podem estar associadas a doenças não hematológicas.

483 AVALIAÇÃO DO PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E CLINICOPATOLÓGICO EM PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO

Siqueira IVM[a,b,c], Silva EFN[a,b,c], Figueiredo MF[b,d], Nascimento SB[a,b,c], Apa AG[b], Lusis MKP[b,e], Kang HC[f]

[a] *Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[b] *Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[c] *Programa de Pós-graduação de Patologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[d] *Centro Universitário Anhanguera de Niterói, Niterói, RJ, Brasil*
[e] *Departamento de Medicina Clínica, Niterói, RJ, Brasil*
[f] *Departamento de Patologia, Niterói, RJ, Brasil*

Síndrome mielodisplásica (SMD) é definida como desordem das células-tronco hematopoiéticas, caracterizadas por uma hematopoiese inefetiva. A SMD é considerada a doença onco-hematológica mais comum em adultos. Os estudos epidemiológicos de larga escala da SMD são geralmente encontrados em países da Europa e Estados Unidos, e muitas vezes não levam em consideração características encontradas em outros países. No caso do Brasil, sabe-se que a população é resultado de uma miscigenação racial e de uma desigualdade social, que tem como consequência características sociais e genéticas heterogêneas. O perfil sociodemográfico de nossos pacientes ainda é bem es-

clarecido, assim como as demais características clinicopatológicas. **Objetivo:** Caracterizar o perfil sociodemográfico e clinicopatólogico de pacientes do Hospital Universitário Antônio Pedro. **Materiais e métodos:** Os pacientes com suspeita de SMD foram recrutados para biópsia de medula óssea pelo Serviço de Hematologia Clínica do Hospital Universitário Antônio Pedro, e tratou-se de uma amostra de conveniência. As características sociodemográficas e clinicopatológicas obtidas a partir do prontuário desses indivíduos foram: sexo, faixa etária, raça, município de procedência, sintomas, comorbidades, tratamento e dados do hemograma. **Resultados:** Os dados demográficos revelaram que dos 20 pacientes com suspeita de SMD, 14 (70%) eram do sexo feminino e 7 (30%) do sexo masculino, com idade média de 58,7 anos. Houve um predomínio da população de caucasianos, e o município de procedência foi São Gonçalo. Grande parte dos pacientes possuía ensino fundamental incompleto ou ensino médio completo. Os achados clínicos revelaram cansaço e hipertensão arterial como sintomas e comorbidade mais frequentes, respectivamente. O tratamento com quimioterapia foi realizado em 9 (45%) pacientes. Nos achados laboratoriais, aproximadamente 13 pacientes apresentaram a taxa de Hb abaixo de 10 g/dL, enquanto 9 apresentavam contagem absoluta de neutrófilos menor que 1.800/ L, e 12 pacientes com contagem de plaquetas abaixo de 100.000 L. **Discussão:** No estudo é notável observar a prevalência de pacientes do sexo feminino, sendo esse o único dado epidemiológico que entra em conflito com os outros dados observados na literatura. Alguns estudos já encontraram leve associação do uso de produtos químicos para cabelo com o desenvolvimento de neoplasias hematológicas. Entretanto, ainda existem controvérsias sobre o assunto, sendo importante ressaltar que essas correlações mudam quando levado em consideração o tempo de uso, frequência e tipo desses produtos. Além disso, o sexo feminino é a maioria da população brasileira, e a procura aos sistemas de saúde por essa população pode estar associada a essa maior prevalência de gênero no estudo. Outro dado interessante é a predominância de indivíduos considerados caucasianos, enquanto na população brasileira decresce o número dos indivíduos que se declararam caucasianos e/ou brancos e aumenta número de indivíduos que se autodeclaram pardos e pretos. As demais características correspondem aos achados mais comuns da doença. **Conclusão:** As análises sociodemográficas e clinicopatológicas parecem revelar características relevantes que indicam a necessidade de detalhamento no perfil desses pacientes, para o enriquecimento de dados epidemiológicos.

484 O USO DO RUXOLITINIBE NA MIELOFIBROSE : RELATO DE CASO

Oliveira ARM, Siqueira TB

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil

Objetivos: O objetivo deste trabalho foi analisar a eficácia do uso de ruxolitinibe para o tratamento da mielofibrose em um relato de caso. **Material e métodos:** Foi realizado acompanhamento de um paciente com mielofibrose aguda por um ano, e percebeu-se os efeitos do ruxolitinibe; no entanto, devido à falta da medicação no serviço hospitalar, o seguimento do tratamento ininterrupto foi prejudicado. Por meio dos exames laboratoriais e mielograma foi possível diagnosticar e acompanhar o curso da doença e efeito da medicação. **Resultados:** Caso clínico: A. A. F, 60 anos, casado, negro, aposentado, apresentou quadro de dispneia a pequenos esforços, astenia, emagrecimento e aumento abdominal acentuado, e vinha fazendo acompanhamento médico esporádico, tendo sido encaminhado, em 2017, ao ambulatório de hematologia do Hospital do Câncer do Maranhão –Tarquínio Filho devido à anemia aguda. Realizou mielograma com resultado constatando mielofibrose, e exame anatomopatológico de medula óssea apresentou padrão morfológico compatível com doença mieloproliferativa crônica, favorecendo diagnóstico de mielofibrose. Queixava-se de dificuldade para executar atividades rotineiras, dispneia e perda ponderal de 5 kg neste ano. Na investigação apresentava alterações laboratoriais: hemoglobina 8,6 (Anemia), plaquetas 125.000, Fosfatase Alcalina 508, Gama gt 173, TGP 31, TGO 22, Leucócitos 32.400 (leucocitose), neutrófilos 74 blastos 6%, Desidrogenase Láctica 1445. A tomografia de abdome constatou ascite volumosa, derrame pericárdico, hepatoesplenomegalia e cisto renal. Um mês após a introdução do remédio teve melhoras clínicas e laboratoriais significativas, e os blastos diminuíram para 1,0%. Houve interrupção no fornecimento da medicação, porém, após reinserção da mesma, paciente segue o curso do seu tratamento. **Discussão:** Logo após uso de ruxolitinibe, 1 comprimido de 20 mg de 12 em 12 horas, durante 6 meses, houve uma alteração no percentual de blastos de 6 % para 1%, bem como outros parâmetros e melhora clínica. No entanto, devido à falta da medicação no serviço hospitalar de referência, o paciente ficou 3 meses sem o remédio, tendo sido constatado um novo aumento no percentual de blastos e anemia, estabilizado após a reinserção do ruxolitinibe na mesma dosagem anterior. Na mielofibrose, as JAK2 estão sobreativadas, o que leva à produção de muitas células sanguíneas anormais e imaturas. O ruxolitinibe age bloqueando as enzimas, o que diminui a produção de células sanguíneas anormais. Conclusão: Relatamos o caso de um paciente com diagnóstico de mielofibrose, com as avaliações clínica e laboratorial do período com e sem uso de ruxolitinibe. Foram perceptíveis a estabilização sintomatológica após a introdução da medicação, o controle laboratorial da contagem de leucócitos, a diminuição de blastos e o controle de anemia. Houve uma piora significativa da contagem de blastos, aumento de anemia e dos sintomas no período sem o uso. Ficou evidente que o ruxolitinibe 20 mg, 2 x dia, constitui-se uma esperança factível no tratamento medicamentoso da mielofibrose primária.

Referências:

1. Conchon M. The importance of cytogenetics in polycythemia vera, primary myelofibrosis and essential thrombocythemia. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33:401-2.
2. Laleukemianet, México, 2012. Mielofibrose Primária - Metaplasia Mieloide Agrogênica. Disponível http://www.laleukemianet.org/. Acesso em 2018
3. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
4. Bittencourt RI, Vassallo J, Chauffaille MLLF, Xavier SG, Pagnano KB, Nascimento ACK, et al. Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. Rev Bras Hematol Hemoter. 2012;34:140-9.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E OUTRAS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS, INCLUINDO AS POLICITEMIAS

485 ANÁLISE QUANTITATIVA DAS PESQUISAS REALIZADAS SOBRE O USO DO MESILATO DE IMATINIBE COMO TRATAMENTO PARA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA NO BRASIL E NO MUNDO: REVISÃO SISTEMATIZADA

Devita LR[a], Oliveira NA[a], Barcelos D[b], Alencar CS[a,c]

[a] *Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Universidade de Guarulhos, Guarulhos, SP, Brasil*
[c] *LIM/03, Laboratório de Medicina Laboratorial, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil*

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma alteração na proliferação de células da linhagem mieloide granulocíticas. É caracterizada em 90% dos casos pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), proveniente da translocação dos cromossomos 9 e 22, que formam uma proteína híbrida BCR/ABL com alta atividade de tirosino quinase. A LMC pode evoluir para três fases: crônica, acelerada e, por último, crise blástica. Na fase crônica ocorre o crescimento clonal na linhagem granulocítica, com capacidade de diferenciação. Essa fase costuma persistir por muito tempo, sendo o tratamento, nessa fase, muito importante. A fase acelerada se torna resistente aos medicamentos, com o aumento do crescimento clonal das células da linhagem granulocítica na corrente sanguínea e medula óssea, além de apresentar sintomas como esplenomegalia. A crise blástica é a fase mais fácil de identificar, com a queda do estado geral e blastos na corrente sanguínea e medula óssea. Com o surgimento da terapia-alvo, o tratamento da LMC avançou positivamente, mostrando resultados consideráveis para pacientes com essa doença. O Mesilato de Imatinibe foi descoberto em 2001 e é o principal medicamento no tratamento de pacientes com LMC na fase crônica. Essa terapia tem como alvo a inibição da enzima tirosina quinase Abl, atuando no bloqueio do sinal, impedindo

que a medula óssea produza leucócitos alterados em grande proporção, levando à remissão hematológica e citogenética na LMC. **Objetivo geral/específico:** Pesquisar em banco de dados e literatura disponível a utilização de terapia-alvo na Leucemia Mieloide Crônica. Conhecer as diferentes abordagens de tratamento relacionados a essa terapia, conhecer os tipos e a frequência de referências que abordam este tema no Brasil, determinar o número de publicações envolvidas com este tema. **Materiais e métodos:** Foi realizada pesquisa quantitativa e bibliográfica pelo método da Revisão Integrativa, que pretende mostrar o número de trabalhos publicados no período de 2008 a 2015 sobre o uso do Mesilato de Imatinibe como tratamento para Leucemia Mieloide Crônica. Para isso, foi realizada coleta das informações no período de 2008 a 2015, explorada por meio de publicações científicas que envolviam estes descritores, contidas no banco de dados PubMed. No Brasil, houve um aumento significativo de trabalhos publicados, utilizando os quatro descritores escolhidos, em 2011, seguido de queda na quantidade de trabalhos e mantendo a média de 10 publicações nos anos posteriores até 2015. Além disso, o Brasil, quando comparado com outros países, como China e Índia, ocupa o terceiro lugar no número de publicações em revistas pertencentes ao banco de dados PubMed, o que mostra um esforço nacional e internacional na busca por um tratamento efetivo e eficiente para os pacientes portadores de LMC. No Brasil, a primeira linha de tratamento geralmente é o Interferon alfa, e somente após a resistência apresentada pelo paciente a troca é realizada. Desse modo, a escolha do fármaco deve ser feita de acordo com a tolerância de cada doença, para que não haja alterações cromossômicas adicionais que levem à resistência farmacológica. O Mesilato de Imatinibe apresenta altas taxas de sobrevida em pacientes na fase crônica, e o uso de inibidores de tirosino quisane revolucionaram os tratamentos com terapia-alvo, mostrando um grande aumento na sobrevida dos pacientes, com 95% de remissão hematológica da doença.

486 EFICÁCIA DO USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE DE SEGUNDA GERAÇÃO NO TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Franca MP, Nonino A

Hospital Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença que representa cerca de 15 a 20% das leucemias em adultos, com incidência anual de 1 a 1,6 caso por 100.000. Está associada ao cromossomo Filadélfia (9; 22) (q34; q11), resultando no gene de fusão BCR-ABL . Esta anormalidade genética codifica uma proteína quimérica com atividade constitutiva de tirosina quinase implicada na oncogênese da LMC, por ativar efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose. O desenvolvimento do Imatinibe (IM), um inibidor da tirosina-quinase (ITQ) BCR-ABL, foi um marco no desenvolvimento da terapia-alvo da LMC e modificou a história natural da doença, com redução da mortalidade anual de 10-20% para 1-2%. Contudo, uma fração considerável de pacientes mostra-se resistente ou intolerante ao tratamento de primeira linha com IM. O desenvolvimento dos ITQ de segunda geração, Nilotinibe (NILO) e Dasatinibe (DASA), trouxe uma alternativa para o tratamento de segunda linha destes pacientes. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do tratamento da LMC com os inibidores de tirosina quinase DASA e NILO em segunda linha, após falha ou intolerância ao IM, analisando as taxas de respostas hematológica, citogenética e molecular, e os desfechos em longo prazo, como sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) para fases mais avançadas da doença. **Métodos:** Estudo descritivo, observacional, retrospectivo, de pacientes atendidos no ambulatório de Hematologia do Hospital Público do Distrito Federal, no período de dezembro de 2008 a dezembro de 2017, que tinham diagnóstico confirmado de LMC e previamente tratados com IM. **Resultados:** Foram avaliados 78 pacientes, sendo 2 deles excluídos por falta de dados. Do total de 76 pacientes, 40,79% eram do gênero feminino e 68,21% do gênero masculino. NILO foi utilizado em 15,07% e DASA em 84,93% dos casos. A média de duração de tratamento foi de 5,4 anos, e a mediana de idade era de 54,4 anos. A resposta molecular RM3 foi mais frequente em pacientes recebendo DASA; 40,6% dos pacientes tiveram algum tipo de evento durante período de uso da medicação, definidos como perda de resposta, descontinuação por evento adverso, descontinuação por falha, progressão ou morte. Ao todo, 32,4% interromperam a terapia, tendo como causas a falha de resposta em 70,6%, e os demais por intolerância (com exceção de 1 paciente sem motivo identificado). Houve diferença na Sobrevida Livre de Eventos de acordo com a medicação de segunda linha: até um seguimento de 40 meses, todos os pacientes que utilizaram NILO apresentaram algum evento. Durante o estudo, apenas 1 paciente, que estava em uso de DASA, veio a óbito, no nono ano de tratamento. Progressão de doença ocorreu em 20% dos que usaram NILO e em 11,7% dos que usaram DASA. Nossos dados constituem uma das maiores coortes brasileiras de pacientes com LMC em tratamento com ITQ de segunda geração após uso de IM.

487 IDENTIFICAÇÃO DE RNAS LONGOS NÃO CODIFICANTES (LNCRNA) PRESENTES EM EXOSSOMOS DO PLASMA DE MEDULA ÓSSEA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA RESISTENTES A INIBIDORES DE TIROSINO QUINASE

Woldmar N[a], López S[a], Abdelhay E[b], Pizzatti L[a]

[a] *Laboratório de Biologia Molecular e Proteômica do Sangue (LABMOPS), Instituto de Química (IQ), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

[b] *Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Objetivos: A comunicação intercelular é fundamental para um microambiente favorável, e pode ser mediada por transferência de exossomos. Eles transportam biomoléculas da célula de origem, podendo conter proteínas e alguns ácidos nucleicos, como RNAs não codificantes (ncRNAs). Estudos recentes em leucemias indicam que o microambiente tumoral medular pode promover a liberação de exossomos com conteúdo molecular capaz de modular a expressão gênica das células-alvo. Os RNAs longos não codificantes são um grupo vasto com diversas funções na regulação epigenética, e são potenciais alvos envolvidos na resistência aos inibidores de tirosina-quinase (TKIs) em Leucemia Mieloide Crônica (LMC). O presente trabalho teve como objetivo identificar os lncRNAs presentes dentro e fora de exossomos do plasma de medula óssea de pacientes com LMC submetidos a tratamento com TKIs. **Material e métodos:** Foram utilizados dois grupos de plasma de medula óssea de pacientes: um de 15 pacientes sensíveis e outro de 15 pacientes resistentes ao tratamento por TKIs. Os exossomos das amostras foram purificados, separando-os do sobrenadante. Ambos tiveram seus RNAs totais extraídos e cDNAs sintetizados. Foi realizado um RT-qPCR array para identificar o perfil de expressão de lncRNAs das amostras exossomais e não exossomais, sensíveis e resistentes. Foi feita a análise *in silico* dos lncRNAs expressos, segundo os bancos de dados Long Noncoding RNA Database v2.0 e The LncRNA and Disease Database. **Resultados:** Foram identificados 30 lncRNAs. Nas frações não exossomais, 25 amplificaram: 12 sensíveis exclusivos e 11 resistentes exclusivos. Foram encontrados 3 lncRNAs expressos comumente entre ambas as amostras. Das frações exossomais, 6 amplificaram: 1 sensível exclusivo e 4 resistentes exclusivos. Um lncRNA foi encontrado em comum com ambos os fenótipos das frações não exossomais (H19). **Discussão:** Os lncRNAs que se destacaram no trabalho por conta da localização e função conhecida foram SAF (exclusivo da fração não exossomal resistente) e WT1-AS (exclusivo da fração exossomal resistente). SAF confere proteção à apoptose mediada por Fas e WT1-AS já foi reportado em Leucemia Mieloide Aguda. É possível observar que 30% dos lncRNAs encontrados não possuem ainda descrição relatada no banco de dados lncRNADisease , podendo afirmar que se encontram expressos em medula óssea de pacientes com LMC. Metade dos lncRNAs encontrados já estão descritos para neoplasias, sendo 20% de origem hematopoiética. Apenas 7% estavam anteriormente relacionados a doenças hematológicas. Para os lncRNAs descritos em neoplasias de origem hematopoiética em exossomos e fenótipo de resistência podemos afirmar que grande parte dos lncRNAs encontrados no estudo estavam na porção não exossomal, enquanto apenas 17% são exclusivos de exossomos. **Conclusão:** Com o estudo, foi possível obter um perfil descritivo qualitativo de lncRNAs presentes em exossomos de medula óssea de pacientes com LMC sob tratamento com TKIs. Foram identificadas moléculas inéditas em pacientes com LMC que podem representar novos mecanismos de comunicação celular.

Suporte financeiro: FAPERJ, CNPq, CAPES.

488 ANÁLISE DA EXPRESSÃO DE RNAS LONGOS NÃO CODIFICANTES (LNCRNA) EM LINHAGENS CELULARES DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: IMPACTOS NA RESISTÊNCIA A MÚLTIPLAS DROGAS

Poralla G[a], Rumjaneck V[b], Pizzatti L[a]

[a] *Laboratório de Biologia Molecular e Proteômica do Sangue (LABMOPS), LADETEC, Instituto de Química (IQ), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Instituto de Bioquímica Médica Leopoldo de Meis, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Objetivo: A resistência ao Mesilato de Imatinibe (MI) em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) tem sido associada a uma heterogeneidade de mecanismos classificados como BCR-ABL dependentes e BCR-ABL independentes. Todas as modificações moleculares adicionais, que ocorrem durante a evolução da doença, e que não são alvo do MI, fazem parte dos mecanismos de resistência BCR-ABL independentes. Os RNAs longos não codificantes (LncRNAs) apresentam diversos papéis, tanto na regulação da expressão gênica quanto no desenvolvimento do organismo. Os processos biológicos dependentes dos LncRNAs incluem *imprinting*, regulação da expressão gênica e da pluripotência das células-tronco, desenvolvimento embrionário, diferenciação neuronal e hematopoiese. O objetivo deste estudo foi identificar e analisar os LncRNAs presentes em três linhagens leucêmicas que apresentam diferentes fenótipos de resistência ao MI: K562, Lucena e Feps. **Materiais e métodos:** Foi realizada a extração e quantificação dos LncRNAs das linhagens que apresentam diferentes níveis de resistência ao MI: K562, Lucena e Feps. Foi realizada a síntese do cDNA, seguida pela determinação do perfil de expressão de LncRNAs. As análises experimentais foram realizadas em placas de 96 poços distintas contendo tampão SYBER Green, cDNA e um par de *primers* de LncRNAs em cada poço (90 pares, além de cinco pares de RNAs endógenos como normalizadores). O ensaio de qPCR foi realizado no equipamento QuantStudio 12k Flex (Thermo-Fisher). A análise *in silico* dos LncRNAs amplificados em PCR foi feita na base de dados The Reference Database For Functional Long Noncoding RNA e lncRInter, utilizada como fonte de informação de interações moleculares com os RNAs. Foi utilizado diagrama de Venn para visualização dos RNAs utilizando ferramenta *online*. **Resultado:** Foram identificados 22 LncRNAs expressos nas três linhagens e 2 RNAs endógenos sendo exclusivos à K562: 7SK, GAS5 Family, Xist, HOXA3as; e à Lucena: NDM29 e Malat1; e nenhum exclusivo à FEPS. **Discussão:** As linhas de pesquisa em LMC estão voltadas para os mecanismos de resistência e para moléculas que regulam vias de sinalização relacionadas com renovação celular das células-tronco. Por isso, abordamos neste trabalho a identificação de lncRNAs presentes no interior de linhagens celulares com fenótipos de resistência a drogas distintos e a análise qualitativa dos mesmos. Os lncRNA VLDLR e SFMBT2 já foram descritos como enriquecidos em células-tronco embrionárias e em células-tronco pluripotentes induzidas. Os LncRNAs Oct4, Sox2 e Nanog são alvos de fatores de transcrição para pluripotência, e o nocaute destes levou à diminuição da expressão de VLDLR. **Conclusão:** Futuros estudos são necessários para atribuir função e identificar os mecanismos relacionados à resistência aos lncRNAs exclusivos de K562, Lucena e ausentes na linhagem celular, Feps, mais resistente ao MI. As análises *in silico* dos lncRNAs identificados mostraram os parceiros de interação para os lncRNAs identificados exclusivamente em cada linhagem. Estes dados podem contribuir para a identificação de novos mecanismos regulatórios envolvidos na resistência a múltiplas drogas.

Suporte financeiro: FAPERJ, CNPq e CAPES.

489 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: 6 ANOS DE RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA COM SUBDOSE DE NILOTINIBE

Lopes KASS[a], Saito ET[a], Kasteckas JB[a], Cerqueira-Neto AB[b], Carvalho JCM[a], Nicolau JE[a,b], Boturão-Neto E[a,b]

[a] *Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES), Santos, SP, Brasil*
[b] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Santos (SCMS), Santos, SP, Brasil*

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) apresenta uma incidência de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes/ano, correspondendo a 15% das leucemias nos adultos. Cerca de 50% dos pacientes diagnosticados são assintomáticos e descobertos por meio de exames de rotina. Sinais e sintomas comuns da LMC resultam da esplenomegalia e anemia. É caracterizada pela translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 que resulta no gene híbrido BCR-ABL, que, por sua vez, codifica a oncoproteína homônima com função de tirosina-quinase. Mais de 90% dos diagnósticos são feitos na fase crônica da doença, cujo tratamento de escolha baseia-se no uso de inibidores de tirosina-quinase (ITK). O objetivo do tratamento é atingir as respostas hematológica e citogenética completas, e resposta molecular maior (RMM), o mais precocemente possível. Os pacientes que se mantêm com resposta ótima ao ITK apresentam uma taxa de sobrevida global em torno de 95% aos 10 anos de evolução. **Objetivo:** Relatar um caso de resposta molecular (RM) profunda em uso de subdose de nilotinibe (NIL) sustentada por 6 anos. **Materiais e métodos:** Paciente C.M.A.G., feminino, 65 anos, com empachamento pós-prandial, emagrecimento de 20 kg, astenia, palidez cutaneomucosa, esplenomegalia (14 cm abaixo do RCE), Hb: 8,9 g/dL, GB: 196.000/mm³, neutrofilia e desvio à esquerda, basófilos 6%, blastos 8% e plaquetas: 482.000/mm³. Medula óssea compatível com LMC em fase crônica. Cariótipo da medula óssea: 46,XX,t(9;22). Índice de SOKAL: 1,35 (alto risco). Resultados: Em abril de 2010 iniciou mesilato de imatinibe (MI) 400 mg/dia. Em janeiro de 2011, o mesmo foi substituído pelo NIL (400 mg 2 x/dia) devido à intolerância ao MI. Após 3 meses, foi suspenso temporariamente o NIL devido à pancitopenia e efeitos adversos gastrointestinais e hepáticos, sendo posteriormente reintroduzido na dose de 400 mg/dia. Porém, devido ao desconforto causado pela medicação a paciente reduziu, por conta própria, para 200 mg/dia. A RM profunda (BCR-ABL indetectável) foi atingida em maio/2012. A paciente continuou fazendo uso de 200 mg/dia (¼ da dose preconizada), uma vez que não apresentava efeitos adversos nesta dose de NIL e a RM profunda (BCR-ABL indetectável ou RM4,5) permanecia sustentada. **Discussão:** Desde a introdução dos ITKs, especialmente o MI, em 2000, a mortalidade anual relacionada a LMC decaiu de 10-20% para 1-2%. O NIL, aprovado em 2007 para os pacientes intolerantes ou resistentes ao MI, se mostrou mais potente, com resultados superiores em relação ao seu antecessor, alcançando praticamente o dobro de RMM em 12 meses. A efetividade da resposta aos ITKs está relacionada à adesão ao tratamento, interação com outras drogas e a variação individual (genética, idade e gênero). A proliferação de células malignas é impossibilitada pelo ITK, que impede interação entre a oncoproteína BCR-ABL e a adenosina trifosfato (ATP). Os ITKs são internalizados para as células através das proteínas transportadoras de membrana, e seu acúmulo causado pelo alto influxo ou baixo efluxo pode ser um dos mecanismos presentes em pacientes que apresentam efeitos colaterais acentuados. Possivelmente, esse mesmo mecanismo pode ser responsável pela inesperada RM profunda obtida com subdoses de ITK nos pacientes com efeitos adversos intensos. **Conclusão:** Relatamos um caso de LMC em fase crônica que apresentou efeitos adversos intensos às doses preconizadas de ITKs, mas que mantém resposta molecular profunda sustentada por 6 anos com subdose de NIL.

490 O TRATAMENTO COM IMATINIBE REDUZ A ATIVIDADE DE STATHMIN 1 EM CÉLULAS BCR-ABL1-POSITIVAS K562

Vicari HP[a], Lima K[b], Traina F[c], Machado-Neto JA[a]

[a] *Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (ICB-USP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FCFRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[c] *Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Objetivo: Stathmin 1 (STMN1) é uma fosfoproteína que regula a dinâmica de microtúbulos, a estabilidade cromossômica, a progressão do ciclo celular e a proliferação. Nosso grupo de pesquisa reportou que STMN1 é altamente expressa em múltiplas neoplasias hematológicas, incluindo as leucemias agudas e as neoplasias mieloproliferativas. O silenciamento gênico de STMN1 reduz a proliferação celular e a clonogenicidade de células BCR-ABL1 positivas K562. Em células Ba/F3, a expressão ectópica da oncoproteína BCR-ABL1 induz a expressão de STMN1. Desta forma, os achados da literatura apoiam a hipótese de que STMN1 possui uma função como proteína efetora na via de sinalização BCR-ABL1 e no fenótipo da LMC; no entanto, os mecanismos envolvidos na regulação de STMN1 e dinâmica de microtúbulos nesse

contexto são pouco explorados. O objetivo do presente estudo foi avaliar os efeitos da inibição farmacológica de BCR-ABL1 sobre a expressão e ativação de STMN1 e na dinâmica de microtúbulos em modelo celular de leucemia mielode crônica. **Material e métodos:** Células K562 (BCR-ABL1 positivas) foram expostas a diferentes concentrações de imatinibe (0; 0,1; 0,5; 1 e 5 µM) por 48 horas. Após o término do tratamento, as células K562 foram submetidas a extração de proteína ou RNA. A expressão gênica da STMN1 foi avaliada por PCR quantitativo. Os genes HPRT1 e ACTB foram utilizados como genes de referência. Os níveis de fosforilação em um sítio inibitório de STMN1, serina 16 (p-STMN1^{S16}) e a acetilação da alfa-tubulina (Ac-α-tubulina^{K40}), um marcador de estabilidade dos microtúbulos, foram avaliados por Western blot. Pelo menos três experimentos independentes foram realizados para cada condição, as comparações foram realizadas pelo teste ANOVA e um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** O tratamento com imatinibe não modulou a expressão gênica ou proteica de STMN1 em células K562. Entretanto, os níveis de p-STMN1^{S16} e de Ac-α-tubulina^{K40} foram significativamente aumentados em células K562 submetidas ao tratamento com imatinibe. Em células K562, os níveis de fosforilação de STMN1^{S16} apresentaram um aumento em relação ao controle de 1,3±0,3; 2,0±0,4; 1,8±0,2; 2,0±0,3 para 0,1, 0,5, 1 e 5 µM de imatinibe, respectivamente, $p < 0,005$ (ANOVA). De forma similar, os níveis de acetilação -tubulina^{K40} apresentaram um aumento em relação ao controle de 1,5±0,5; 2,4±0,6; 2,1±0,4; 3,7±1,8 para 0,1; 0,5; 1 e 5 µM de imatinibe, respectivamente, $p < 0,04$ (ANOVA). **Discussão e conclusão:** Nossos achados sugerem que a atividade tirosina quinase da oncoproteína BCR-ABL1 contribui para a ativação de STMN1 e modula a dinâmica de microtúbulos. O melhor entendimento das vias de sinalização a jusante e das proteínas efetoras da sinalização mediada por BCR-ABL1 pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para pacientes que desenvolvem resistência a múltiplos inibidores de tirosina quinase.

Apoio: FAPESP e CNPq.

491 AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DE PPAR- E STAT-5 EM PACIENTES TRATADOS COM PIOGLITAZONA NO ESTUDO DE DESCONTINUAÇÃO DE IMATINIBE EDIPIO

Lopes ABP, Ribeiro BF, Miranda E, Delamain MT, Duarte GO, Viana J, Vergilio BR, Souza CA, Paula EV, Pagnano KBB

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

A leucemia mieloide crônica é uma neoplasia mieloproliferativa cujo tratamento é realizado com inibidores de tirosinoquinase (TKI). Estudos recentes demonstraram que a descontinuação do tratamento com TKI é factível em pacientes que atingem resposta molecular profunda sustentada. Um dos mecanismos de recaída é a persistência de células leucêmicas quiescentes na medula óssea. Um estudo recente demonstrou que a pioglitazona, um agonista do PPAR-, é capaz de inibir a via do STAT5 e retirar as células leucêmicas da quiescência, tornando-as sensíveis ao imatinibe. Objetivamos no presente estudo avaliar a expressão gênica da via STAT5 e PPAR- pré e pós-pioglitazona no estudo de descontinuação EDIPIO. **Pacientes e métodos:** Estudo de fase II, em andamento. Incluídos pacientes com LMC em FC, com no mínimo 3 anos de tratamento com imatinibe e resposta molecular profunda sustentada (MR4.5) por pelo menos 2 anos. Foi realizado tratamento com pioglitazona 30 mg ao dia por 3 meses, associado ao imatinibe antes da descontinuação. Os pacientes foram acompanhados por PCR quantitativo para BCR-ABL, mensal nos primeiros 12 meses, e a cada 2 meses a partir do segundo ano. O imatinibe foi reintroduzido na perda de RMM (PCR > 0,1%) ou perda confirmada de MR4.0 (PCR > 0,01%). RNA foi extraído de leucócitos totais de amostras de sangue periférico pré e pós-pioglitazona para avaliação da expressão dos genes PPAR- e STAT-5 por meio de PCR quantitativo em tempo real. Para análises dos resultados foi utilizado o método 2- CT. A expressão gênica foi determinada de forma relativa, usando como gene controle o GAPDH. A expressão de STAT-5 e PPAR- pré e pós-pioglitazona foi avaliada com o test-t pareado. Para as curvas de sobrevida livre de tratamento (SLT) foi aplicado o método de Kaplan-Meier, e as diferenças entre elas foram calculadas pelo teste de log-rank. **Resultados:** Foram incluídos, até o momento, 28 pacientes, entre junho de 2016 a janeiro de 2018; para esta análise 25 casos foram avaliáveis, com mediana de idade de 55 anos (29-76); desses, 56% eram homens. O tempo de seguimento foi de 12 meses (1-18). A expressão mediana de PPAR- STAT-5 pré e pós-pioglitazona foi 1,353 (0,245-2,993) e 1,157 (0,078-2,4158), p = 0,24 e 0,0004 (0,000-0,0267) e 0,0000 (0,000-0,0074), p = 0,20, respectivamente. Não houve diferença de expressão de STAT-5 e PPAR- no grupo com ou sem recaída molecular. A sobrevida livre de terapia (SLT) foi de 64% (95% IC: 44-84). Não houve caso de perda de resposta hematológica ou progressão para fase avançada. Nove pacientes tiveram recaída molecular e reiniciaram imatinibe, recuperando RMM. Na análise univariada foi observada tendência a uma menor taxa de recaída no grupo tratado por mais tempo com imatinibe (p = 0,08). **Conclusões:** Não houve alteração da expressão de PPAR- e STAT-5 após 3 meses de tratamento com pioglitazona nessa análise inicial. A SLT mantém-se discretamente superior no nosso estudo, em comparação com dados da literatura (em geral 50%), com melhores resultados em pacientes com maior tempo de tratamento com imatinibe, sendo necessário um maior tempo de seguimento para avaliar essa estabilidade.

492 MOLECULAR CYTOGENETICS AND CLINICAL DATA OF A CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENT WITH A NEW THREE-WAY T(5;9;22) ASSOCIATED TO A POOR OUTCOME

Rocha MM[a], Monteso K[a,b], Pinto ILS[c], Lima LBA[c], Matos RRC[a,b], Otero L[a], Ferreira E[a], Gonzaga YBM[c], Silva MLM[a,b], Abdelhay E[b,d]

[a] *Departamento de Citogenética, Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA-RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

[b] *Programa de Pós-graduação em Oncologia, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA-RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

[c] *Departamento de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA-RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

[d] *Departamento de Células-tronco, Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA-RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

Objectives: Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disease characterized by the translocation t(9;22)(q34;q11), which juxtaposes ABL1 and BCR genes, forming the BCR-ABL1 fusion gene. This rearrangement is identified by the presence of the Philadelphia chromosome (Ph) in the leukemic cells. Cytogenetic analysis of bone marrow and/or peripheral blood allows the identification of the Ph translocation and other chromosome abnormalities that are associated with this leukemic process. Here we present a new Ph variant three-way translocation t(5;9;22)(q13;q34;q11), detected by G-banded karyotyping and FISH technique during treatment with tyrosine kinase inhibitors, associated to trisomy 21 (+21) and a second Ph (+Ph). **Material and methods:** A 56-year-old woman was admitted to the Cancer National Institute (INCA) with leukostasis symptoms and weight loss. At admission, her white blood cell count was 525 x 10^9/L, platelet count was 132 x 10^9/L, hemoglobin was 9.4 g/dL, and DLH was 2,184 UI/L. Physical examination revealed splenomegaly (2 cm). Bone marrow aspirates were processed in 24-hour cell cultures (Cytogenetics Laboratory, INCA, RJ). Cytogenetic and molecular analyses were performed according to standard protocols. The karyotypes were described according to the International System for Human Cytogenetic Nomenclature. The patient was classified as low risk and was treated with Imatinib 400 mg/dL. Treatment had to be stopped twice (hepatotoxicity CTC level 3 and skin rash CTC level 3). **Results:** At diagnosis, FISH assay revealed a BCR-ABL1 fusion gene. At the sixth month of treatment, the cytogenetic analysis showed the complex karyotype 48,XX,t(5;9;22)(q13;q34;q11), associated to +der(22)t(9;22)(q34;q11),+21,+Ph, further confirmed by FISH. At that moment, the patient was in hematological response. **Discussion:** It is possible to observe a different rearrangement involving 22q11, 9q34 and one or more additional chromosomal regions generating the BCR-ABL1 fusion in 5–10% of CML cases. Variant translocations may have a negative impact on prognosis if they occurred in the setting of advanced phases. Besides, additional cytogenetic alterations in Ph-positive cells can be found in 5% of patients at diagnosis, but are more commonly observed in advanced disease phases, being about 30% in the accelerated phase and up to 80% in the blast phase. These abnormalities can be represented by trisomy 8 (+8), isochromosome (17q), trisomy 19 (+19) and a second Ph (+Ph), and minor route represented by monosomy 7 (-7), monosomy 17 (-17), trisomy 21 (+21), loss of Y chromosome (-Y) and t(3;21) (q26; q22). In this work, we describe for the first time a new three-way translocation involving chromosomes 5, 9 and 22, associated

with additional abnormalities, +21 and +Ph, detected six months after initial diagnosis. Such cytogenetic abnormalities, commonly observed in the blast phase, are usual when the patient is not responsive to treatment. Interestingly, until the present time, even presenting such abnormalities, our patient is currently in hematological response but with no molecular response. **Conclusion:** Thus, it is important to highlight that despite the advent of molecular assessment, banding cytogenetics and FISH still have a significant role in diagnostic and prognostic approaches to CML.

493 MOLECULAR FEATURES AND OUTCOMES OF PATIENTS WITH PHILADELPHIA CHROMOSOME-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS IN LOW- AND MIDDLE-INCOME COUNTRY

Franca-Neto PL[a], Coelho-Silva JL[a,b], Araujo GV[a], Araujo AS[c], Assis R[c], Azevedo A[c], Bezerra MA[a], Lucena-Araujo A[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[b] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brazil*

The general understanding about the frequency and clinical significance of driver mutations in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms (MPN) from low- and middle-income countries (LMIC) is still limited. Here, we reported molecular features and clinical outcomes of 309 MPN patients followed at a single reference center (Pernambuco, northeast Brazil) from March 2008 to March 2017. The median age at diagnosis was 59 years (range: 11-95 years), with 108 males (35%). According to 2008 WHO recommendations, patients were diagnosed as follows: polycythemia vera (PV, 80 patients; 26%), essential thrombocythemia (ET, 175 patients; 57%) and primary myelofibrosis (PMF, 54 patients; 17%). Considering the current criteria for prognosis of MPN, 36%, 26% and 24% of patients with PV, ET and PMF respectively were classified as having high risk. Most patients received cytoreductive therapy. Treatment protocols for PV and ET patients were adapted according to their risk of thrombosis and bleeding. PMF patients received a risk-adapted therapy. No patient was submitted to allogeneic stem cell transplant. Considering the driver mutation landscape, Janus kinase 2 (JAK2) mutations, (JAK2V617F/JAK2 exon 12) were found in 74 patients (92%) with PV (JAK2 exon 12: 2 patients, 3%). The frequency of JAK2V617F, calreticulin (CALR) and myeloproliferative leukemia virus oncogene (MPL) exon 10 mutations in ET patients were 43%, 18%, and 9%, respectively. The corresponding picture for PMF patients was as follows: JAK2V617F (71%), CALR (16%) and MPL (6%). Thirty-two patients (16%) were considered triple-negative (TN), of which 29 and 3 patients were diagnosed with ET and PMF, respectively. For subsequent analyses, we considered only patients with ET and PMF. ET-CALR mutated patients exhibited higher platelet counts (pP = 0.006), while ET-MPL mutated patients had higher levels of lactate dehydrogenase (p = 0.025). PMF-JAK2 mutated patients had higher leukocyte counts (p = 0.007). Patient follow-up was last updated in November 2017. The median follow-up was 4.4 years (range: 1 – 27 years) and the estimated 10-year overall survival rate was 98% (95% confidence interval, CI: 95 – 99%). During follow-up, 5 patients died of causes unrelated to their hematologic disease. In addition, 4 patients developed myelodysplastic syndrome/acute leukemia. However, they were lost to follow-up without assessment for survival/leukemic transformation/fibrotic progression, which precluded further analyses. Of the 309 patients enrolled, 10% and 12% of patients experienced thrombosis and bleeding, respectively. PV patients had a higher frequency of bleeding (20%) than ET (8%) and PMF (7%) (p = 0.017). The frequency of thrombosis was similar between groups (p = 0.433). Considering the mutational landscape upon the risk of bleeding and thrombosis, TN-patients had a slight association with a higher risk of bleeding (49%, 95% CI: 20 – 87%) compared to JAK2-mutated (12%, 95% CI: 5 – 27%), MPL-mutated (25%, 95% CI: 6 – 75%) and CALR-mutated patients (no events) (p = 0.05). The JAK2/CALR/MPL mutational status had no impact on risk of thrombosis (p = 0.265). Although short follow-up and limited sample size constituted some limitations of our study, we believe that our data will serve as a basis for future initiatives aiming to improve the diagnosis and clinical management of patients with MPN in LMIC.

494 ESTUDO AMBISPECTIVO COMPARANDO EFICÁCIA E SEGURANÇA DE GLIVEC® VS. IMATINIBE GENÉRICO NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM FASE CRÔNICA – ANÁLISE DA ADESÃO AO TRATAMENTO

Reis SRCD[a], Miranda ECM[a], Magalhães GHR[b], Clementino NCD[b], Hauck LM[c], Seguro FS[d], Bendit I[e], Fogliatto LM[f], Torriani MS[g], Centrone RT[h], Novaes JSI[h], Rosa PCP[i], Paula EV[a], Souza CA[a], Pagnano KBB[a]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Farmácia Ambulatorial, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[d] *Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[e] *Fundação Pró-Sangue - Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[f] *Serviço de Hematologia Clínica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil*
[g] *Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil*
[h] *Instituto Hemomed de Oncologia e Hematologia, São Paulo, SP, Brasil*
[i] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

As respostas clínicas ao imatinibe na LMC estão relacionadas com o grau de adesão do paciente no tratamento. **Objetivo:** Avaliar a adesão em dois grupos de pacientes com LMC tratados com Glivec® e imatinibe genérico e correlacionar com as respostas moleculares e citogenéticas em 3, 6 e 12 meses. **Métodos:** Estudo observacional, ambispectivo, no qual analisamos um grupo tratado com Glivec® entre janeiro 2010 e dezembro 2012 (R), e outro com imatinibe genérico, de janeiro 2015 até dezembro 2017 (P). Todos os pacientes iniciaram em fase crônica precoce, seguindo as recomendações da European LeukemiaNet (ELN): grupo R de 2009 e P de 2013, e suas respostas pelos critérios da ELN 2013. Os dados foram coletados e inseridos na plataforma REDCap. Para o cálculo de adesão aplicou-se a metodologia da Taxa de Posse de Medicamento (TPM), aos 3 meses (registro de dispensação do 1º ao 90º dia de tratamento) e 6 meses (91º ao 180º dia), sendo dicotomizada em > 90% e < 90%. Para a sobrevida livre de eventos (SLE), aplicou-se o método de Kaplan-Meier usando data de início do imatinibe até a última consulta ou primeiro evento (perda de resposta hematológica, citogenética completa, molecular maior; descontinuação por qualquer motivo; progressão ou óbito). **Resultados:** Ao todo, 159 pacientes foram elegíveis; 97 (61%) prospectivo (P); 62 (39%) retrospectivo (R). O sexo feminino teve maior frequência em ambos os grupos, 60% e 68%. A idade mediana foi de 54 anos (18-88) no grupo P e 47 (20-87) no R. Não houve diferença entre os grupos nos dados do hemograma ao diagnóstico e antes de iniciar o imatinibe, da mesma forma que os índices de Sokal, Euro e Eutos. A mediana entre a data do diagnóstico e a data de início do imatinibe foi de 23 dias (0-180) no P e 42 (0-112) no R (p = 0,13). O tempo mediano de seguimento foi de 9 meses (0-31) no grupo P e 25 meses (3-44) no R (p < 0,0001). A TPM aos 3 meses foi 103 (17-157) e 100 (67-167), p = 0 ,38, nos grupos P e R, respectivamente; aos 6 meses 100 (16-167) e 103 (71-183), p < 0,0001. As taxas de resposta ótima foram 64 e 68% (p = 0,70) aos 3, e 67% e 68% (p = 0,88) ao 6 meses, nos grupos R e P. Nos casos com BCR/ABL < 1% aos 6 meses, o grupo P teve 16% dos casos com adesão < 90% ***versus*** 0% no R (p = 0,03). O tempo mediano para descontinuação do imatinibe e troca de terapia foi de 6 meses (0-17) no grupo P e 11 meses (3-28) no R (p < 0,0001). Não houve diferença entre as causas de interrupção: 21 e 14% por resistência; 8 e 10% intolerância; 3 e 1,5% morte; 1 e 4,8% adesão; nos grupos P e R respectivamente (p = 0,33). Considerando TPM aos 3 meses, nos casos com adesão > 90% SLE foi 95% no grupo R ***vs***. 80% no P; nos grupos com adesão < 90% a SLE foi 100% ***vs***. 83% no R E P, respectivamente (p = 0,013). Aos 6 meses, no grupo P, a EFS foi 89% se adesão > 90% *vs*. 62% se adesão < 90%; e no grupo R, 98% se adesão > 90% *vs*. 75% se adesão < 90% (p = 0,009). **Conclusões:** A SLE foi inferior nos pacientes com adesão < 90% aos 6 meses, tanto no grupo tratado com genérico quanto naquele tratado com Glivec®. A menor taxa de adesão no grupo tratado com genéricos pode estar relacionada à troca mais precoce de medicação, pelas mudanças nas recomendações da ELN de 2009 em relação às de 2013 e o atual acesso mais fácil à segunda linha terapêutica, possibilitando

troca mais precoce, uma vez que as taxas de resistência e intolerância foram semelhantes nos dois grupos.

495 EOSINOFILIA – UM ACHADO DE IMPORTÂNCIA CLÍNICA NAS LEUCEMIAS MIELOIDE CRÔNICA (LMC), MIELOMONOCÍTICA AGUDA COM EOSINOFILIA (LMA-M4 EOS) E EOSINOFÍLICA CRÔNICA (LEC)

Araújo RCOS, Silva KMF, Guedes CS

CCE Cursos - Centro de Capacitação Educacional, Recife, PE, Brasil

Objetivos: Relacionar a eosinofilia a processos neoplásicos, com ênfase na Leucemia Mieloide Crônica, Leucemia Mielomonocítica Aguda com Eosinofilia e Leucemia Eosinofílica Crônica. **Material e métodos:** Foi realizada pesquisa literária com ênfase na associação da eosinofilia de ocorrência em processos neoplásicos, enfocando a leucemia mieloide crônica e a leucemia eosinofílica crônica, considerando a importância clínica deste achado laboratorial, realizando-se pesquisas em artigos de revistas indexadas em acervos eletrônicos, como a base de dados do Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde, LILACS e publicações da Organização Mundial de Saúde (OMS). **Resultados:** A clonalidade do eosinófilo pode ser evidenciada a partir das características fisiopatológicas das doenças neoplásicas de origem mieloide e linfoide associadas a eosinofilias, bem como suas alterações genéticas e moleculares. A leucemia mieloide crônica (LMC) apresenta uma fase crônica, com proliferação excessiva da linhagem mieloide granulocítica, com surgimento de eosinofilia (quadros de leucocitose com desvio à esquerda de células granulocíticas, especialmente eosinófilos e basófilos). A leucemia eosinofílica crônica (LEC) pode apresentar características de leucemia mieloide aguda (LMA), ou ainda linfoma associado à eosinofilia clonal, com até 80.000 eosinófilos/mm^3 de sangue, no qual os eosinófilos encontram-se degranulados, hipersegmentados e vacuolizados, e ainda um quadro de esplenomegalia com dano tecidual devido à ação das citocinas liberadas pelos grânulos eosinofílicos. A leucemia mielomonocítica aguda com eosinofilia (LMA M4-Eos) é caracterizada pela presença de monócitos acima de 5.000/mm^3 no sangue periférico, associado com eosinofilia relativa e absoluta. **Discussão:** No caso da LMC, observa-se uma fase crônica com eosinofilia, seguida da fase acelerada, onde há perda progressiva da diferenciação celular, resultando em um quadro de leucemia aguda com a fase blástica. Embora a eosinofilia observada seja desencadeada na fase crônica da doença com tempo de duração relativamente curto, a neoplasia pode evoluir para LMA M4 Eos, linfoma ou leucemia linfoblástica de célula T (LLA). A LEC é caracterizada por mielo ou linfoproliferação, podendo ser observados valores acima de 1.500 eosinófilos/mm^3 de sangue. Ao nível medular, observa-se um quadro de hiperplasia mieloide, infiltrada por eosinófilos e, no pior dos casos, podem ser encontrados blastos eosinofílicos. A LMA M4-Eos é caracterizada pela presença de componente clonal da linhagem monocítica. Neste caso, os grânulos eosinofílicos apresentam-se maiores em tamanho, podendo apresentar hipersegmentação nuclear, com série neutrofílica escassa, sendo classificada como M4 por apresentar quadro associado de eosinofilia. **Conclusão:** A eosinofilia apresenta importância crucial na investigação e diagnóstico de leucemias mieloides, sobretudo as leucemias mieloide crônica, eosinofílica crônica e mielomonocítica, visto que as alterações qualitativas e quantitativas dos eosinófilos presentes no sangue periférico estão diretamente ligadas ao estadiamento, clonalidade e origem da proliferação medular. Com isso, observou-se, em todos os casos, eosinofilia persistente, com ou sem a presença de blastos mieloides, podendo ser de origem clonal ou não, e sem sazonalidade de ocorrência e identificação nos exames diagnósticos, elucidando e confirmando o papel dos eosinófilos nestes processos neoplásicos.

496 LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA – IMPORTÂNCIA DA BIOLOGIA MOLECULAR

Claudio IG[a], Nucci FM[a], Renault IZ[b], Araujo ACA[a], Baptista RLR[a], Araujo RC[a], Carlos JCS[a], Reis BCC[a]

[a] *Hospital Quinta D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Introdução: A Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) é uma desordem clonal de células-tronco hematopoiéticas caracterizada principalmente por monocitose absoluta no sangue periférico (SP). Esta doença pode apresentar padrões de síndromes mielodisplásicas e de doenças mieloproliferativas, com risco de transformação para leucemia aguda (cerca de 20% ao longo de 3-5 anos). **Objetivo:** Relatar um caso de paciente jovem com leucocitose/monocitose, BCR-ABL negativo, triplo negativo para JAK2, CARL e MPL, cujo diagnóstico foi possível por meio da pesquisa de mutações, pela técnica de Next-Generation Sequencing (NGS) – Illumina MiniSeq. **Relato de caso:** Paciente de 35 anos inicia quadro de cansaço e dor em hipocôndrio esquerdo (esplenomegalia) há 1 mês. Procura emergência com febre e recebe diagnóstico de pneumonia. Hemograma: Hb 11,3/leucócitos 39.300 (0/0/6/1/3/39/21/30) /plaquetas 67.000. Foram realizados aspirado e biópsia de medula óssea com mielograma de aspecto hipercelular e monocitose. Estudo histopatológico com 100% de celularidade, aumento do número de precursores, distribuídos preferencialmente junto às trabéculas, ocupando também o interstício, mas com maturação. Acentuada hipoplasia megacariocítica. Ausência de fibrose e de excesso de blastos. Imunofenotipagem com predomínio do setor neutrofílico e leve aumento de precursores CD34+ mieloides (2,4%), monocitose moderada, com expressão aberrante de CD56 e aumento das formas precursoras (3% promonócitos). Cariótipo sem alterações. PCR para BCR-ABL negativo. Pesquisa de mutação V617F do gene JAK2 negativa, bem como PCR para as mutações CARL e MPL. Diante da possibilidade de neoplasia mieloproliferativa BCR-ABL negativa, foi solicitada pesquisa de mutações pela técnica de NGS, com os seguintes resultados: deleção de 23 nucleotídeos no éxon 12 do gene ASXL1, substituição de uma adenina por uma timina no éxon 17 do gene KIT, substituição de uma adenina por uma guanina no éxon 2 do gene NRAS, substituição de uma citosina por uma guanina no éxon 3 do gene TET2. O perfil mutacional encontrado corroborou o diagnóstico de LMMC. **Discussão:** De acordo com a classificação da OMS (2016), o diagnóstico de LMMC requer monocitose persistente (> 3 meses) no SP com monócitos representando 10% da contagem diferencial de leucócitos. Outros distúrbios devem ser excluídos: a porcentagem de blastos na medula óssea e SP deve ser menor que 20%; rearranjo BCR-ABL1 e os critérios da OMS para trombocitemia essencial, policitemia vera e mielofibrose primária devem estar ausentes; nos casos com monocitose e eosinofilia, devem ser excluídos rearranjos envolvendo PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 ou JAK2. Imunofenotipagem permite excluir monocitose reacional, sem esperar 3 meses, com a expressão de CD14 e CD16 nos monócitos. Displasia em uma ou mais linhagens mieloides são comumente observadas no mielograma, mas podem ser ausentes ou sutis. Neste último caso, o diagnóstico pode ser feito se um defeito citogenético clonal ou anormalidade molecular forem detectados em células hematopoiéticas. Anormalidades citogenéticas são encontradas em 30% dos pacientes. Alterações moleculares afetam principalmente os genes epigenéticos, de *splicing* e de sinalização. Normalmente, a marca genômica da doença combina mutações em TET2 (60%), SRSF2 (50%) e ASXL1 (40%) e genes da via de sinalização RAS (NRAS, KRAS, CBL). Na prática clínica, sequenciamento de um número limitado de genes detecta anormalidade clonal em mais de 90% dos casos.

497 CRISE BLÁSTICA LINFOIDE DE APRESENTAÇÃO ATÍPICA NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC) TRATADA COM HYPER-CVAD E IMATINIBE

Guimarães LA, Silva FM, Valviesse VRGA, Ribeiro SDM, Goveia LMC, Fernandes B, Mesquita CA, Dalfeor R, Moreno A, Portugal RD

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

Objetivos: Relato de caso de LMC apresentando-se com crise blástica linfoide pouco usual. **Introdução:** A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela presença da t(9;22) e expressão da oncoproteína BCR-ABL. A LMC é diagnosticada habitualmente na fase crônica, com menor frequência na fase acelerada e, ocasionalmente, como leucemia aguda (crise blástica; linhagem mieloide em 80% dos casos). A crise blástica extramedular (CBE) na LMC é um fenômeno incomum e representa a infiltração de blastos em outros tecidos. **Materiais e métodos:** Relato de caso e revisão da literatura na plataforma Pubmed. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino de 31 anos, com quadro de dor óssea em antebraço direito, joelhos e tornozelos associada a edema e picos febris. Ao exame físico notava-se hepatoesplenomegalia, linfonodomegalia generalizada, além de artrite em punhos, cotovelos, joelhos e tornozelos bilateralmente. Apresentava

hiperleucocitose (106,5 mil/mm³) com desvio à esquerda, anemia (Hb = 10,4g/dL; Ht = 34,5%) e trombocitose (507 mil/mm³). Foi realizado PCR qualitativo para BCR-ABL com resultado positivo (isoforma b2a2). A biópsia de linfonodo cervical mostrou a presença de linfoma linfoblástico fenótipo B. Foi tratado com o esquema quimioterápico Hyper-CVAD, alternando com MTX/Ara-C, associado ao inibidor da tirosina quinase (TKI) mesilato de imatinibe (400 mg/dia). Apresentava histórico familiar de ter sido doador de medula óssea para irmã com LLA. **Discussão:** Mostramos uma apresentação inicial rara da LMC com crise blástica linfoide, infiltrando linfonodos e pele, além de poliartrite associada. Observamos uma boa resposta ao tratamento com Hyper-CVAD + TKI. A crise blástica extramedular da LMC é definida como o desenvolvimento de doença extramedular causada pela infiltração por blastos independentemente da proliferação destes na medula óssea. A crise blástica extramedular como apresentação inicial em pacientes recém-diagnosticados com LMC é rara (< 10% dos casos). O tratamento consiste no controle inicial da doença com quimioterapia + TKI, seguido por Alo-TMO nos casos elegíveis. **Conclusão:** Embora a LMC tenha se tornado uma doença indolente na maioria dos pacientes, a crise blástica (ocasionalmente com apresentação extramedular) ao diagnóstico deve ser considerada e requer tratamento agressivo para controle.

498 DIFICULDADES DE DIAGNÓSTICO E VARIEDADE DE APRESENTAÇÃO LABORATORIAL DE PACIENTE COM POLICITEMIA VERA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Fujiki RHM, Cliquet DB, Cliquet MG

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

Objetivos: O objetivo deste trabalho é relatar e discutir o caso de uma paciente com diagnóstico de Policitemia Vera (PV) com valores de hemoglobina e hematócrito limítrofes e realizar uma revisão de literatura acerca das atualizações e definições da Policitemia Vera, suas causas, consequências, manejo dos pacientes e atualizações terapêuticas. **Material e métodos:** Para a revisão de literatura, foram feitas pesquisas em base de dados do PubMed e BVS Salud e também de literatura atualizada na área de Hematologia. Para o relato de caso apresentado a seguir, foram utilizados registros de prontuários, laudos e exames realizados e apresentados durante a consulta ambulatorial. **Resultados:** Paciente, A.P.C.O., 33 anos, do sexo feminino, veio encaminhada de outro serviço especializado com história de plaquetose e perda fetal com 24 semanas há 5 anos, com hipótese diagnóstica de Trombocitemia Essencial/Policitemia Vera. Na origem, foram feitos exame anatomopatológico de medula óssea, com resultado de medula óssea hipercelular para a idade com alterações da série megacariocíotica, exame de BCR/ABL negativo, mielograma com celularidade aumentada com aumento de megacariócitos, cariótipo: 46, XX, e mutação V617F no gene JAK-2 heterozigoto. Na primeira consulta apresentou hemoglobina de 15,2 g/dL, hematócrito de 48%, 12.000 leucócitos, 367 mil plaquetas, ferritina de 3,59 mg/dL, ferro sérico de 56 mg/dL e saturação de transferrina 28%. **Discussão:** De acordo com a revisão de literatura, para diagnóstico da Policitemia Vera temos os critérios maiores: Hemoglobina >18,5 g/dL para homens, >16,5 g/dL para mulheres ou outras evidências de aumento de massa eritrocitária; presença da mutação JAK2 V617F ou outra funcionalmente similar (p. ex., éxon 12) e os critérios menores: biópsia de medula óssea demonstrando hipercelularidade para a idade, eritropoetina sérica abaixo do valor de normalidade; formação in vitro de colônia eritroide endógena. Na prática, a presença de dois critérios maiores permite a conclusão diagnóstica em 97% dos casos de PV. Porém, no caso apresentado, temos uma paciente com uma hemoglobina de 15,2, hematócrito de 48%, não se encaixando no critério de hemoglobina >16,5 g/dL para mulheres. Contudo, paciente apresentou todos os sinais preditores de ser portadora de uma PV com mutação de JAK-2 V617 e medula óssea demonstrando hipercelularidade para a idade. Foi analisado o perfil de ferro da paciente e observado que os níveis de ferritina estavam diminuídos e ferro sérico no limite inferior de normalidade. Consideramos que a presença de deficiência de ferro pode oferecer uma confusão para o diagnóstico da doença e pode não seguir os critérios estabelecidos por protocolos. Para o diagnóstico do caso, a correlação do quadro clínico e outros exames complementares auxiliaram no diagnóstico da doença. **Conclusão:** Concluímos com a apresentação deste caso e revisão de literatura que, embora tenhamos os critérios diagnósticos para a Policitemia Vera, podemos ter fatores de confusão na hora do diagnóstico e, embora a literatura aborde que a presença dos critérios diagnósticos presentes são capazes de diagnosticar 97% dos casos de PV, temos os 3% restantes que podem dificultar o diagnóstico, e uma das causas é a associação de Policitemia Vera com a Ferropenia.

499 LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO EM PACIENTE EM REMISSÃO HEMATOLÓGICA DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Vecina AC, Sampaio AFS, Antila AG, Biaggio AL, Cliquet DB, Rocha LF, Gozzano MLC, Torres A, Marzullo B, Cliquet MG

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

Objetivos: Relatar caso de portador de Leucemia Mieloide Cronica (LMC) que desenvolveu Linfoma de Células do Manto (LCM). **Material e métodos:** Dados obtidos por análise do prontuário e pesquisa literária pelas plataformas *online* de artigos e periódicos. **Resultados:** P.C.P., 58 anos, masculino, branco, encaminhado ao serviço em agosto de 2006, apresentando tosse com expectoração esbranquiçada e febre por três meses associada a sonolência excessiva, perda de apetite, náuseas e vômitos, além de perda de 20 kg neste período. Ao exame físico, apresentava baço percutível e palpável 4 cm do RCE. Diagnosticou-se, após exames complementares, LMC, com a prescrição de Imatinibe 400 mg/dia. Seguiu em acompanhamento mensal com RCC em maio de 2008 e RMM em novembro de 2009, com BCR-ABL menor que 0,01%, sem queixas. Em 2015, iniciou Dasatinibe 100 mg/dia, devido a aumento do BCR-ABL, normalizando em seguida. Em agosto de 2017, paciente referiu cansaço, astenia, hiporrexia e intensa dor lombar ao deitar. Foi realizado mielograma, no qual observou-se hipocelularidade da série granulocitica e aumento de série linfocítica. A imuno-histoquímica da MO mostrou infiltração medular de cerca de 30% (nodular e intertrabecular) com diagnóstico de LCM. Dessa forma, foi internado para início de tratamento quimioterápico com HyperCVAD, recebendo suporte transfusional, GCSF e Bactrim® profilático. Repetiu 5 ciclos do tratamento nos meses seguintes. **Discussão:** A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mais frequente em indivíduos entre 55 e 60 anos, associada a uma anormalidade do Cromossoma Philadelphia, que leva à formação de um novo gene leucemia-específico, o BCR-ABL. A LMC é trifásica, tendo na fase crônica uma excessiva proliferação da linhagem mieloide emegeral, com bom controle pela terapia medicamentosa. Pode evoluir com perda progressiva da diferenciação celular na fase acelerada, com duração aproximada de 12-18 meses, sendo resistente à medicação, e em seguida, para crise blástica. Cerca de 90% dos pacientes são diagnosticados na fase crônica, sendo, destes, 20 a 45% assintomáticos. Apresentam leucocitose com desvio à esquerda, com células granulocíticas bem diferenciadas e esplenomegalia. Por outro lado, o LCM constitui um subtipo de linfomas não Hodgkin (LNH), com menos de 10% destes, sendo um processo linfoproliferativo derivado dos linfócitos B. Os pacientes acometidos pelo LCM são comumente do sexo masculino, com idade média de 60 anos, com queixas de sudorese noturna, perda ponderal superior a 10% nos últimos 6 meses, linfoadenomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia e infiltração da medula óssea. O diagnóstico definitivo é estabelecido através de exame histopatológico e imuno-histoquímico. As terapias atuais ainda são insatisfatórias, não alterando significativamente a mortalidade dos pacientes. A associação de LMC e LCM é extremamente incomum, mas suspeita-se que o gene BCR-ABL estaria relacionado com a superexpressão de ciclina D1, que está envolvida na patogenese do LCM. Contudo, fatores ambientais, genéticos e a própria terapêutica com inibidores de tirosina-quinase podem estar relacionados com o surgimento dessa nova neoplasia. **Conclusão:** A ocorrência dessa segunda neoplasia em paciente com LMC é uma entidade rara possivelmente associada à mutação BCR/ABL, que ativaria a Ciclina D1.

500 PROVÁVEL CONCOMITÂNCIA DE TROMBOCITEMIA ESSENCIAL EM PACIENTE COM LMC EM REMISSÃO MOLECULAR

Assis JR, Sampaio AFS, Torres A, Navarro E, Ferrari N, Cliquet DB, Marzullo B, Antila AG, Gozzano MLC, Cliquet MG

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

Objetivos: Relatar o caso de um paciente com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) que desenvolveu Trombocitemia Essencial (TE). **Material e métodos:** Dados obtidos por análise do prontuário e pesquisa literária pela plataforma *online* de artigos e periódicos. **Resultados:** D. E. G., masculino, branco, 58 anos, encaminhado ao serviço de hematologia em agosto de 2006 com queixa de emagrecimento, cerca de 12 kg, e dor em hipocôndrio esquerdo após refeições. Ao exame físico, baço aumentado. O exame citogenético mostrou cromossomo ph em 100% das células analisadas, diagnosticando LMC, tendo sido prescritos 400 mg de imatinibe por dia. Paciente seguiu em acompanhamento mensal e em julho de 2009 foi constatado cariótipo sem anormalidades e BCR-ABL indetectável. Em junho de 2017, paciente relatou sentir cefaleia e náuseas diariamente. Exame laboratorial mostrou, pela primeira vez, plaquetas de 813.000 mil/mm. Em janeiro de 2018, paciente relatou ter realizado ressonância magnética de crânio e encefalograma a pedido do neurologista, por queixa de perda de memória. Os exames identificaram áreas de isquemia prévias condizentes com um acidente vascular encefálico que deixou sequelas na fala. Novos exames foram realizados com persistência da plaquetose, mas JAK 2 indetectável. **Discussão:** As doenças mieloproliferativas constituem um grupo heterogêneo de patologias com mutação somática em células progenitoras hematopoiéticas totipotentes. A LMC é uma doença associada a uma anormalidade do Cromossoma Philadelphia, enquanto a TE é uma doença neoplásica mieloproliferativa, caracterizada, principalmente, por hiperproliferação de megacariócitos, que leva ao aumento da contagem de plaquetas e trombose de pequenos e médios vasos. Cerca de 30% dos pacientes são assintomáticos, por isso o diagnóstico da TE é feito de forma acidental, quando o paciente realiza exames de rotina. As mutações mais frequentemente envolvidas são JAK2, MPL e Calreticulina (CALR). A trombose pode ser explicada pelo evidente aumento de plaquetas circulantes associadas à hiperagregação, formando trombos. A alteração mais significativa no hemograma dos pacientes é a plaquetose com contagem plaquetária maior ou igual a 450x109/L, além de biópsia medular mostrando proliferação preferencial da linhagem megacariocítica com número aumentado de megacariócitos maduros e grandes. Não existe cura para a doença, mas os pacientes costumam ser tratados com terapias que bloqueiam as mutações presentes, e em pacientes acima de 60 anos, associados a fatores de risco cardiovasculares ou com história prévia de trombose, devem receber terapêutica com o intuito de diminuir a contagem plaquetária. LMC e TE são condições consideradas mutuamente exclusivas, mas há raros casos de TE em pacientes com BCR-ABL positivos sem as características de LMC. **Conclusão:** O paciente deste relato, após remissão completa da LMC e cariótipo sem alterações, apresentou plaquetose isolada associada a quadro trombótico em região do sistema nervoso central o que se assemelha a TE, sendo tal associação pouco descrita na literatura.

501 AVALIAÇÃO DAS POPULAÇÕES LINFOCITÁRIAS E NK NO ESTUDO DE DESCONTINUAÇÃO DE IMATINIBE EDI-PIO

Oliveira-Duarte GB, Miranda ECM, Delamain MT, Campioni MDP, Paula EV, Souza CA, Pagnano KBB

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

Introdução: Os inibidores de tirosinoquinase (ITQ) podem ser descontinuados com sucesso em cerca de 50% dos pacientes com LMC, que obtêm uma resposta molecular profunda sustentada. Estudos recentes demonstram que o sistema imune desempenha um papel importante na manutenção da resposta. **Objetivo:** O mote deste estudo foi correlacionar diferentes populações de células T e NK com a sobrevida livre de terapia (SLT) em pacientes com LMC que participaram do estudo de descontinuação de imatinibe EDIPIO. **Metodologia:** O estudo EDIPIO incluiu pacientes com LMC em FC tratados com imatinibe (IM) em primeira linha com resposta molecular profunda (transcritos BCR-ABL < 0,0032% - MR 4,5) por pelo menos 2 anos. Esses pacientes receberam pioglitazona associada ao IM por 3 meses antes da descontinuação. Os pacientes foram acompanhados com PCR quantitativo para BCR-ABL mensal no primeiro ano, e bimestralmente no segundo ano após a descontinuação. O IM foi reintroduzido na perda de resposta molecular maior (RMM –PCRq > 0,1%) ou perda confirmada de MR4.0 (PCRq > 0,01%). Foram analisados os leucócitos totais de sangue periférico pré e pós-pioglitazona (pré-descontinuação), e 3 meses após a descontinuação foram corados com os anticorpos CD45, C3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD27 e CD56 e analisados por citometria de fluxo. O teste-t pareado foi usado para analisar o perfil de anticorpos pré e pós-descontinuação; foi usado o método Kaplan-Meier com o teste de log-rank para as curvas de sobrevida livre de terapia (SLT), calculadas a partir da data da descontinuação até recaída molecular e reintrodução do IM. **Resultados:** Entre junho de 2016 e janeiro de 2018 foram incluídos 28 pacientes, 22 com análise de citometria. Destes, 6 recaíram numa mediana de 3,5 meses (2-11). A proporção de células CD27+ e CD27- foi analisada em 10 casos, tendo sido diferente em pré e pós-pioglitazona: CD27+ pré-pioglitazona com mediana de 3,4 (0,9-12,2) e 4,5 (1,5-9,8) pós (p = 0,005). Pacientes cuja proporção de células CD27+ foi maior do que a mediana apresentaram uma SLT maior que os pacientes com baixa proporção de células CD27+ (100% *vs*. 40%, p = 0,05). Pacientes cuja proporção de linfócitos T foi acima da mediana apresentaram uma SLT em 18 meses superior ao grupo com baixa proporção de linfócitos T (100% *vs*. 30%, p = 0,03). Não houve diferença significativa na SLT de acordo com a proporção de células NK total nessa análise inicial. **Conclusões:** Dados preliminares deste estudo sugerem que os casos com maior proporção de linfócitos T regulatórios apresentaram SLT superior. Será necessária a ampliação do número de casos para melhor avaliação das subpopulações de células NK e sua correlação com a SLT, uma vez que o estado funcional do sistema imune influencia no sucesso da descontinuação da terapia com ITQ.

502 MIELOFIBROSE PRIMÁRIA EM PACIENTE JOVEM: UM RELATO DE CASO

Moura HC[a], Filho FADV[b], Aroucha AQMS[a], Vanderlei AM[c], Correia MCB[c], Chaer IFLN[a], Bezerra MAC[b], Cavalcante APF[c], Costa MFH[a,b,c]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*

Mielofibrose (MF) é uma neoplasia mieloproliferativa classificada pela Organização Mundial de Saúde no grupo de malignidades mieloides, que inclui policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e Leucemia Mieloide Crônica. MF é uma entidade rara, caracterizada pela fibrose da medula óssea, anemia, esplenomegalia, hepatomegalia, hematopoiese extramedular e sintomas constitucionais. A etiologia é desconhecida. É comumente diagnosticada na sexta década de vida, com uma predominância no sexo masculino (2:1). Menos de 20% dos casos têm idade inferior a 50 anos. Aproximadamente 20% dos pacientes são assintomáticos, ocorrendo o diagnóstico durante investigação de esplenomegalia (presente em ao menos 90% dos casos), hepatomegalia (40 a 70%) ou após achados anormais em hemograma de rotina. O diagnóstico é feito com a avaliação da medula óssea. A presença das mutações de JAK2, CAL-R ou MPL não são essenciais para o diagnóstico, pois cerca de 90% dos pacientes apresentam pelo menos 1 mutação e 10% são triplos negativos. Nenhuma de tais mutações é específica de MF. A fibrose medular com frequência é precedida de uma fase pré-fibrótica, na qual a medula óssea é hipercelular. A única modalidade terapêutica atualmente capaz de aumentar a sobrevida ou proporcionar cura na MF é o transplante de medula óssea (TMO) alogênico; outras opções de tratamento são paliativas e direcionadas à melhora de sintomatologia. A maioria dos pacientes não possui indicação de TMO. O relato de caso trata-se de paciente de sexo masculino, 21 anos, com história de febre, sudorese noturna e perda de 20 kg durante 30 dias antes do início da investigação. Nos exames iniciais apresentava-se pancitopênico e havia blastos presentes em sangue periférico. Exames de sorologias virais negativos, e na investigação outras neoplasias foram excluídas. Foi realizado mielograma que evidenciava medula óssea acentuadamente hipocelular e parcialmente hemodiluída por provável fibrose pela doença de base. A biópsia de medula óssea confirmou mielofibrose intensa (grau 3) com focos de elementos atípicos de provável natureza linfoide. O perfil imuno-histoquímico foi compatível com o diagnóstico de MF. Foram pesquisados BCR-ABL 1, JAK2V617F e CALR, e todos os resultados foram negativos. Após confirmação de diagnóstico de MF, optou-se por

iniciar esquema terapêutico com Eritropoetina 4.000 UI/dia, Prednisona 40 mg/dia e Talidomida 100 mg/dia em dias alternados. Mas, como não apresentou resposta, iniciou-se Ruxolitinibe na dose de 10 mg/dia. Paciente apresentou piora infecciosa, com choque séptico de foco abdominal, sendo transferido para UTI, e evoluindo com falência múltipla de órgãos e óbito. Por ser uma doença insidiosa e até mesmo assintomática por longo período, o diagnóstico acaba sendo feito em fases avançadas, como no caso do paciente relatado. Além disso, o paciente possui faixa etária incomum para apresentação de MF, tratando-se de uma situação bastante rara.

503 SÍNDROME DE BUDD-CHIARI E TROMBOSE DA VEIA PORTA SECUNDÁRIAS A POLICITEMIA VERA: UM RELATO DE CASO

Souza VBP[a], Silva JBCB[b]

[a] *Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, SP, Brasil*
[b] *Clínica Medeiros, Campinas, SP, Brasil*

Introdução: Doenças mieloproliferativas crônicas (DMPC) são as principais causas da síndrome de Budd-Chiari e da trombose da veia porta não relacionada a cirrose ou malignidade. A Policitemia Vera (PV) é DMPC, Philadelphia negativa, caracterizada pela presença de mutação JAK2 e mais proliferação de células eritroides, frequentemente associada a aumento nos leucócitos e plaquetas. Devido à proliferação clonal, a PV pode resultar em estado pró-trombótico, que é fator de risco para a trombose venosa esplâncnica, tanto das veias supra/intra-hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), quanto da circulação portal, o que pode resultar em hipertensão na veia porta. **Objetivos:** Relatar caso de paciente com DMPC que apresentou tanto a síndrome de Budd-Chiari quanto trombose da veia porta. **Materiais e métodos:** Foram utilizados dados do prontuário do paciente em ambulatório de hematologia de serviço privado na cidade de Campinas/SP e revisão da literatura. **Relato de caso:** Trata-se de indivíduo masculino, de 42 anos, que foi encaminhado para atendimento devido a plaquetose isolada de 484.000/mm^3, com normalização após quatro meses, sendo então indicado o acompanhamento semestral. O paciente perdeu seguimento no serviço no ano seguinte e não foram obtidas demais informações, até que quatro anos após a primeira procura do serviço foi então submetido a internação hospitalar com quadro compatível com hipertensão portal. O paciente foi diagnosticado com síndrome de Budd-Chiari e trombose da veia porta, e foi identificada nova plaquetose ao hemograma (471.000/mm^3) com hemoglobina de 15,38 g/dL e hematócrito de 47,4%. Devido à nova plaquetose, o indivíduo possuir menos de 50 anos de idade e se tratar de trombose em território não usual, foi levantada a suspeita de DMPC e iniciada a investigação diagnóstica. O diagnóstico de PV foi confirmado após o resultado do teste genético, que foi positivo para mutação do gene JAK2, e a biópsia de medula óssea, que apresentou hiperplasia eritroide. **Discussão e conclusão:** As DMPC são importante diagnóstico diferencial na investigação de indivíduos com trombose em território não usual. No entanto, a diferenciação entre as DMPC Philadelphia negativas pode ser desafiadora, devido à variabilidade na apresentação. No caso relatado, houve plaquetose que regrediu no início e reapareceu durante o quadro trombótico, o que poderia suspeitar do diagnóstico de trombocitemia essencial. Contudo, os exames complementares específicos para DMPC confirmaram PV.

504 TROMBOCITEMIA ESSENCIAL COM EVOLUÇÃO PARA MIELOMA MÚLTIPLO

Chaer LN[a], Moura HC[a], Santos IMF[a], Aroucha AQSM[a], Thorpe EMS[a], Costa MFH[a,b]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: Descrever caso clínico de trombocitemia essencial (TE) que evoluiu para mieloma múltiplo. **Material e métodos:** Relato de caso por meio de revisão de prontuário. **Relato:** Paciente, 47 anos, sexo feminino, acompanhada no ambulatório de hematologia devido a trombocitemia essencial, em uso de Hidroxiureia (HU) e ácido acetilsalicílico (AAS), com doença controlada, nos exames laboratoriais apresentava uma discreta anemia. Paciente evolui com queixa de dor importante em ombro, sendo avaliada pela ortopedia, que realizou biópsia de lesão óssea em úmero direito, que teve como resultado um plasmocitoma. Foi solicitado mielograma e biópsia de medula óssea, que demonstrou infiltração por neoplasia de células plasmáticas, compatível com mieloma múltiplo. Nos exames para avaliação da doença, não foi visto pico monoclonal em eletroforese de proteínas, ausência de banda monoclonal nas imunofixações de proteínas séricas e urinárias, uma elevação de beta-2-microglobulina e sem alteração da função renal. Paciente teve o diagnóstico de mieloma múltiplo não secretor, com um hemograma de hemoglobina: 11,5; Leucócitos: 9.500; Plaquetas: 725 mil. Paciente encontra-se no terceiro ciclo de quimioterapia com VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona). No momento, apresenta discreta anemia, com contagem de plaquetas normais, e optou-se por retirar HU e AAS. **Discussão:** Trombocitemia essencial é uma desordem mieloproliferativa caracterizada pela proliferação clonal de megacariócitos na medula óssea e trombocitose em sangue periférico. O diagnóstico de MM não secretor se faz pela presença de plasmócitos monoclonais na medula óssea e ausência de proteína monoclonal no soro ou urina, podendo apresentar lesões óssea líticas, anemia e alteração da função renal. A TE pode evoluir para síndromes mielodisplásicas, leucemia mieloides agudas, mielofibrose primária e outras neoplasias mieloproliferativas. O surgimento de mieloma múltiplo como segunda malignidade em pacientes com trombocitemia essencial é extremamente raro. A ocorrência de MM após o início de terapia com agentes alquilantes tem sido uma das causas relatadas. Na literatura, foram relatados alguns casos de pacientes que desenvolveram MM após uso de hidroxiureia (HU), como terapia única para TE. Apesar de a patogênese da associação dessas duas identidades não estar muito clara, o uso da HU não pode estar descartado. Em casos de pacientes que apresentam duas malignidades simultaneamente, optou-se pela terapia da doença mais agressiva. **Conclusão:** Poucos relatos de casos existem na literatura de pacientes que desenvolveram mieloma múltiplo após diagnóstico de trombocitemia essencial, e há poucos dados para esclarecer melhor essa associação. Descrevemos um caso de paciente que, com terapia única com Hidroxiureia para TE, desenvolveu mieloma múltiplo não secretor.

505 AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM LMC TRATADOS COM NILOTINIBE

Lana TP, Delamain MT, Duarte GO, Menezes F, Souza CA, Paula EV, Pagnano KBB

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

Os inibidores de segunda geração, nilotinibe e dasatinibe, são utilizados em pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe e em primeira linha no tratamento da LMC. Relatos na literatura sugerem que o nilotinibe possa também afetar células não hematopoiéticas, contribuindo para eventos adversos não hematológicos, particularmente cardiovasculares. **Objetivo:** Avaliar prospectivamente a ocorrência de eventos cardiovasculares em pacientes com LMC tratados com nilotinibe. **Pacientes e métodos:** Dados demográficos, histórico de doença cardiovascular e perfil glicêmico e lipídico pré-tratamento foram coletados na entrada do estudo. O risco cardiovascular foi calculado pelo SCORE da European Society of Cardiology (ESC 2012). Todos os pacientes colheram perfil lipídico e glicêmico foram encaminhados para avaliação cardiológica e vascular e doppler de carótidas e subclávias. **Resultados:** De janeiro de 2016 a abril de 2018 foram avaliados 19 pacientes tratados com nilotinibe em primeira (n = 6), segunda (n = 12) ou terceira linha (n = 1), com mediana de idade 58 anos (25-83) no início do estudo. O tempo mediano de exposição ao nilotinibe foi 2.260 dias (92-3.512) e o tempo de seguimento entre o início do estudo até última consulta foi de 372 (3-737). No total, 68% pacientes eram do sexo masculino, 47% tinham histórico familiar de doenças cardiovasculares, 89% eram sedentários, 37% tabagistas, 26% hipertensos, 25% etilistas e 10% apresentavam antecedente prévio de doença cardiovascular. O risco cardiovascular foi estratificado como alto, moderado e baixo em 3 (15,7%), 3 (15,7%) e 10 (52%) dos pacientes, respectivamente. O doppler de carótidas foi realizado em 11/19 pacientes, dos quais 9/11 (81%) apresentaram estenose arterial (superior a 50% em 6 casos), de carótidas (n = 8) e subclávia (n = 1). Destes, 7 pacientes eram assintomáticos e 5 eram de baixo risco cardiovascular. No período de

seguimento, 4/19 (21%) dos pacientes apresentaram evento cardiovascular, além das estenoses descritas: acidente vascular encefálico (n = 2); doença arterial oclusiva periférica (n = 1) e angina (n = 1). Os eventos resultaram na implantação de um *stent* coronário e um óbito. Na avaliação dos parâmetros bioquímicos pré-nilotinibe e na entrada no estudo o grupo apresentou: colesterol total elevado: 16% pré e 48% pós, LDL elevado: 16% pré e 43% pós, triglicérides elevados: 5% pré e 37% pós, glicemia elevada: 21% pré e 42% pós. Após o evento cardiovascular ou diagnóstico de estenose arterial, o nilotinibe foi suspenso em 6 pacientes, sendo trocado por dasatinibe (3), imatinibe (2) ou Hydrea (1); em 2 pacientes a dose de nilotinibe foi reduzida (pacientes em fase de reavaliação). Em um paciente com resposta molecular profunda, o nilotinibe foi descontinuado. Nesse paciente houve normalização do perfil lipídico e redução significativa da estenose 6 meses após a interrupção do nilotinibe. Todos os pacientes receberam tratamento com estatinas quando foi detectada alteração no perfil lipídico ou o evento arterial. **Discussão e conclusão:** Observamos uma alta incidência de alterações arteriais em pacientes assintomáticos tratados com nilotinibe, além da alteração do perfil lipídico e glicêmico. O monitoramento cardiovascular regular deve ser feito em todos os pacientes, inclusive os de baixo risco cardiovascular, para identificação e tratamento precoce das anormalidades laboratoriais e arteriais, que podem levar a eventos cardiovasculares.

506 USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE NO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM PACIENTES ATENDIDOS EM UM HOSPITAL DE UBERABA-MG

Lacerda DRNB[a], Rezende MS[b], Valente FC[a], Silva JAM[a], Mendes M[b], Abreu MTCL[a]

[a] *Universidade de Uberaba (Uniube), Uberaba, MG, Brasil*
[b] *Mário Palmério Hospital Universitário, Uberaba, MG, Brasil*

Objetivo: Descrever o uso de Inibidores de Tirosinaquinase (ITKs), de primeira e segunda geração, em doze pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) que estavam sob tratamento em um hospital de assistência na área oncológica, localizado na cidade de Uberaba-MG. **Materiais e métodos:** Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, protocolo CAAE 10706312.0.0000.5145, um grupo de doze pacientes, com idade acima de 18 anos, diagnosticados após 2008 com LMC, foi entrevistado nos anos de 2012/2013, e respondeu a um questionário semiestruturado, informando seus dados pessoais, antecedentes clínicos, dados do diagnóstico e do tratamento da LMC bem como os efeitos adversos da medicação. Foram incluídos os pacientes que fazem uso de qualquer tipo de ITK. **Resultados:** A idade dos pacientes variou de 20 a 76 anos e houve prevalência no sexo masculino. Observamos que 41,6% dos pacientes eram hipertensos, 16,6% eram diabéticos, 16,6% possuíam antecedentes como tabagismo e não houve relato de etilismo no grupo por nós estudado. Quanto à forma de descoberta do diagnóstico da LMC: 41,6% relataram sintomas característicos, dentre eles canseira, mal-estar, dor abdominal, queda de pressão, fraqueza, cãibras e emagrecimento; 58,3% relataram que a descoberta foi realizada ao acaso, por meio de exames laboratoriais de rotina. Em relação aos medicamentos iniciados no tratamento, sete pacientes iniciaram com o Hidroxiureia; posteriormente, cinco desses pacientes migraram para a utilização de Mesilato de imatinibe (MI) e continuaram o acompanhamento com o uso do MI em um tempo de até três anos. Dois desses pacientes apresentaram resistência ao MI, sendo que em um deles ocorreu no período de 4 meses de uso, e este passou a utilizar o dasatinibe; o outro paciente foi a óbito em 10/03/2013 após apresentar resistência ao MI e evoluir rapidamente para a crise blástica. Dos cinco pacientes que iniciaram o tratamento com MI, três continuam a utilizá-lo por um tempo que varia de 9 meses a 2 anos. Dois desses pacientes que iniciaram com MI apresentaram resistência e utilizaram o dasatinibe por 2 anos e 3 meses e 3 anos, respectivamente. As diversas reações citadas pelos nove pacientes que utilizam o MI, que iniciaram com hidroxiureia ou não, foram: ***rash***, dor de cabeça, prurido, dor nos músculos e ossos, fadiga, náusea, diarreia, vômito e dor abdominal, dor nas articulações, aumento de peso, cãibras musculares, inchaço das pálpebras ou ao redor do olhos. Os pacientes apresentaram ainda outras reações, como inchaço no corpo, cãibras nas mãos, asma, vistas turvas, queda de cabelo, enjoo, perda de peso e manchas roxas. As diversas reações citadas pelos três pacientes que utilizaram o MI e que atualmente utilizam o dasatinibe foram: náusea, diarreia, vômito, dor abdominal e indigestão, cãibras musculares, dor nos músculos e ossos, dor nas articulações, inchaço das pálpebras ou ao redor dos olhos e um paciente apresentou vermelhidão. **Discussão:** Um terço dos pacientes apresentou resistência ao MI em pouco tempo de uso deste ITK, e passou a utilizar o dasatinibe. Várias foram as reações adversas apresentadas pelo uso destes ITKs. **Conclusão:** A indicação de um ITK de primeira geração como terapêutica na LMC não funcionou adequadamente para 30% dos pacientes; assim, esta indicação poderia ser associada a outros exames específicos para definição do ITK a ser utilizado, tentado minimizar as situações de resistência ao medicamento.

507 ASSOCIAÇÃO DE RUXOLITINIBE E AZACITIDINA NO TRATAMENTO DE MIELOFIBROSE SECUNDÁRIA A POLICITEMIA VERA RESISTENTE À HIDROXIUREIA

Júnior RCS[a], Saiki THM[a], Rios IB[a], Kaneko HJA[a], Fernandes RS[a], Cunha AC[a], Moraes LD[a], Mendonca MVA[a], Ferreira FSB[a,b], Xavier FD[a,b]

[a] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Hospital Sírio-Libanês, Unidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil*

Objetivos: Descrever novo esquema terapêutico eficaz no controle da leucocitose e da esplenomegalia na mielofibrose (MF) secundária a policitemia vera (PV) e resistente à hidroxiureia (HDU). **Material e métodos:** Revisão de prontuário e da literatura. **Resultados:** Paciente masculino, 68 anos, com antecedente de tromboembolismo pulmonar (TEP) de repetição e PV há 22 anos, compareceu ao ambulatório em uso de HDU 1,5 g, AAS e varfarina. Apresentava emagrecimento, úlceras maleolares crônicas bilaterais, esplenomegalia a 16 cm da borda costal esquerda, saciedade precoce, leucocitose (21.000/mm³) com desvio à esquerda até blastos (4%), trombocitose (797.000/mm³), dacriócitos e hematócrito de 42,7%. Avaliação da medula óssea demonstrou 80% de celularidade, fibrose colagênica difusa, fibrose reticulínica grau 3 e megacariócitos hipercelulares atípicos. A pesquisa do JAK2 V617F foi positiva. Optou-se por substituir HDU e varfarina por ruxolitinibe (RUX) e rivaroxabana (por preferência do paciente) e houve redução do baço para 8 cm e normalização das plaquetas em 2 semanas. Entretanto, durante uma internação por novo TEP (subsegmentar), o RUX foi inadvertidamente interrompido e o paciente apresentou rebote esplênico (13 cm) e piora da leucocitose (27.900/mm³). Foi substituída rivaroxabana por enoxaparina e reintroduzido o RUX, porém o paciente desenvolveu anemia e não obteve resposta esplênica satisfatória; optou-se por associar azacitidina (AZA) a cada 28 dias. A dose inicial de 25 mg/m²/dia por 5 dias de AZA no primeiro ciclo foi bem tolerada, porém houve piora da leucocitose (36.500/mm³); por isso, aumentou-se a dose para 75 mg/m²/d por 7 dias e o paciente passou a exibir redução progressiva da leucocitose e do baço (8 cm). Após o terceiro ciclo de AZA+RUX, a contagem de plaquetas normalizou (199.000/mm³), houve redução da leucocitose (11.100/mm³), as úlceras venosas praticamente fecharam, houve melhora dos sintomas constitucionais e ganho ponderal de 5 kg, persistindo anemia G1, controlada com reposição de ferro e eritropoietina. Observou-se ainda queda dos blastos em sangue periférico de 7 para 1%. **Discussão:** Paciente apresentou, após vários anos, progressão de PV para MF. A introdução do RUX justificou-se pela intolerância e resistência a HDU, uma vez que apresentava úlceras em membros inferiores, mau controle do hemograma (leucocitose/plaquetose) e volumosa esplenomegalia na chegada. O tratamento com RUX está associado à redução importante dos sintomas constitucionais e da esplenomegalia, como relatado neste caso, mas deve ter indicação precisa, em pacientes com intolerância/resistência a HDU, esplenomegalia sintomática ou MF de risco intermediário ou alto. Os pacientes devem ser orientados quanto ao risco de síndrome de retirada do RUX, que leva não somente ao crescimento acelerado do baço, mas também a complicações hemodinâmicas e descompensação respiratória. A associação de AZA ao RUX em estudo clínico recente (Daver et al. ASH, 2016) revelou ganho de 26% nas taxas de redução esplênica em comparação ao RUX isolado e taxas de resposta de 69%. Citopenias devem ser monitoradas durante o tratamento. **Conclusão:** A associação de AZA+RUX pode ser uma alternativa terapêutica em pacientes com resposta insatisfatória ao RUX isolado, contribuindo para controle da leucometria e da esplenomegalia em pacientes com MF pós-PV.

508 O PAPEL DA HIDROXIUREIA NA FAGOCITOSE DE NEUTRÓFILOS EM PACIENTES COM TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

Silva RO[a], Sarges EDS[a], Lobo RED[a], Damasceno DWI[a], Silva GEA[a], Sarges CDS[a], Santos ABN[a], Cordeiro FNCDS[b], Carneiro TX[b], Ribeiro CHMA[a]

[a] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*
[b] *Departamento de Hematologia do Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brasil*

Objetivo: Avaliar o papel dos neutrófilos circulantes em pacientes com trombocitemia essencial (TE) e observar se o uso da hidroxiureia (HU) interfere na função fagocítica dessas células. **Material e método:** Foram selecionados 15 pacientes portadores de TE do ambulatório de hematologia do Hospital Ophir Loyola, Belém-PA, com média de idade de 56 ±17 anos (10 mulheres e 5 homens). Para o grupo controle, 15 indivíduos foram selecionados sem qualquer doença diagnosticada, sem uso de drogas imunossupressoras ou neutropenia; a média de idade foi de 54 ±14 anos (9 mulheres e 6 homens). Essa pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisas do Hospital Universitário João de Barros Barreto (Parecer: 2.035.172 e CAAE: 64964917.6.0000.0017). A obtenção dos neutrófilos circulantes presentes no sangue venoso se deu pelo isolamento com o meio histopaque, tendo sido centrifugado para completa separação das bandas celulares. A camada de neutrófilos foi lavada em solução de hemólise e PBS. Na contagem na Câmera de Neubauer, os neutrófilos foram utilizados na concentração de 1,0 x 10^6 células. Para o ensaio de fagocitose, o zimosan foi usado como partícula fagocítica, na concentração de 5 x 10^6 partículas. As amostras foram incubadas durante 60 minutos (37ºC, 5% CO_2). As células foram citocentrifugadas e coradas. Os resultados foram expressos por meio do Índice Fagocítico (IF) = % neutrófilos em fagocitose x número médio de partículas fagocitadas. Para o teste do NBT, utilizou-se o método proposto por HALLETT E WILSON,1973. **Resultado:** A função fagocítica apresentou diferença entre o grupo controle e o grupo TE (3,7 ±0,87, 2,6 ±0,71, respectivamente), p = 0,0034. Os resultados indicaram que o índice fagocítico foi menor nos pacientes com TE do que nos controles, embora o número absoluto de neutrófilos estivesse dentro dos parâmetros de normalidade. É fundamental a análise esse dado, pois a fagocitose é uma das funções mais importantes dos neutrófilos para proteger o organismo contra agentes invasores. A redução do NBT foi de 5,0 ±2,4 para o grupo controle e 2,6 ±1,8 para o grupo TE (p = 0,5768). **Discussão:** A HU é uma quimioterapia citorredutora de primeira escolha para o tratamento de TE. Contudo, o uso constante da HU pode prejudicar a função dos neutrófilos, que são alvos primários deste fármaco. Os pacientes portadores de TE não apresentaram alterações no número de neutrófilos, indicando que a medicação não causa a supressão destas células. Os resultados do IF indicaram que a média do grupo de TE é menor que a do grupo controle (*p = 0,0034). De acordo com a literatura, a HU tem um efeito imediato e direto nos neutrófilos. Então, os pacientes que faziam uso de HU apresentaram alteração qualitativa dessas células, como diminuição do índice fagocítico, embora não tenha sido observada alteração no número absoluto das mesmas. O teste do NBT é muito útil para facilitar o diagnóstico de diversas doenças, porém, neste estudo, não houve diferença entre os grupos. **Conclusão:** Embora a HU seja a quimioterapia de primeira escolha para o tratamento dos pacientes portadores de TE, a mesma altera a qualidade dos neutrófilos, mais especificamente a fagocitose, que é uma das mais importantes funções dessas células na eliminação de um patógeno.

509 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E SÍNDROME DE GILBERT – TRATAMENTO COM UM INIBIDOR DE TIROSINA-QUINASE: RELATO DE CASO

Bueno MLP[a], Roversi FM[a,b]

[a] *Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP, Brasil*
[b] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Objetivo: Relatar o caso clínico de um paciente diagnosticado com Leucemia Mieloide Crônica (LMC), concomitante à Síndrome de Gilbert, no Hospital Universitário São Francisco (HUSF) de Bragança Paulista-SP. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo e observacional, a partir da análise do seguimento clínico de um paciente com LMC e de exames laboratoriais e clínicos, obtidos de dados do seu prontuário. **Relato de caso e resultados:** N.O.S., feminino, 34 anos, com diagnóstico de LMC (presença do cromossomo Philadelfia) em 2015, iniciou tratamento quimioterápico com o inibidor de tirosina-quinase (TK) Imatinibe. O resultado do hemograma apresentou leucocitose (165.190/mm^3), 6% de blastos e reação leucêmica por desvio à esquerda não escalonado, eosinofilia, basofilia, linfocitose e monocitose. O resultado da biópsia de medula óssea mostrou hipercelularidade às custas da série granulocítica, com moderado retardo maturativo. Ao exame físico, baço e fígado eram palpáveis, indicando hepatoesplenomegalia. Um ano após o início do tratamento, devido à resposta parcial ao Imatinibe, a terapia foi modificada para o fármaco Nilotinibe. A resposta à quimioterapia foi, então, completa. Os exames quantitativos referentes à translocação BCR-ABL passaram de 211,7 (p210) para 0% do gene quimérico. O estudo genético por PCR, seguido de análise de fragmentos, sugeriu presença do alelo 7/7, indicando positividade para a Síndrome de Gilbert. Em outubro de 2017, pela técnica de PCR em tempo real, houve queda em 3log, indicando que a paciente entrou em remissão molecular. Em novembro de 2017, o exame de translocação do gene BCR-ABL apresentou positividade para as isoformas b2a2 e b3a2. Nesta ocasião, o hemograma apresentou índices hematimétricos normais. Até o momento, a paciente continua em tratamento com Nilotinibe. **Discussão:** A LMC é uma neoplasia hematológica associada à presença do cromossomo Philadelfia decorrente de uma translocação que resulta na formação do oncogene BCR-ABL, que codifica uma proteína com atividade TK. A terapia-alvo que revolucionou o tratamento da LMC se deu com o uso do inibidor de TK Imatinibe, e resultou em uma melhora expressiva do prognóstico e evolução dos pacientes com LMC. Todavia, alguns pacientes apresentam mecanismos de resistência ou intolerância, que impedem a erradicação da LMC. No HUSF, foi identificada uma paciente com resistência secundária ao Imatinibe, visto que inicialmente apresentou resposta, que foi perdida ao longo da evolução, necessitando de substituição do fármaco. Curiosamente, os inibidores da TK são também inibidores da enzima UDPGT1, que atua no metabolismo hepático de fase II, convertendo a bilirrubina não conjugada em bilirrubina conjugada. Uma expressão reduzida desta enzima leva a uma glicuronidação deficiente, causando a Síndrome de Gilbert, na qual há discreta hiperbilirrubinemia, sendo que, nos homozigotos, a dosagem desta enzima aumenta em 50%. O Nilotinibe é um potente inibidor não competitivo da UDPGT1, o que pode levar ao agravamento dessa condição. **Conclusão:** O relato deste caso demonstra a ausência de hiperbilirrubinemia em uma paciente com LMC e Síndrome de Gilbert, apesar do tratamento com inibidor de TK e da presença de uma síndrome metabólica importante, destacando a importância do monitoramento da bilirrubina total e frações, de modo a minimizar danos ao fígado e baço, que já se encontram sobrecarregados (hepatoesplenomegalia) devido ao acúmulo de linfócitos.

510 AVALIAÇÃO DA OBTENÇÃO DE RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA E DO POTENCIAL DE DESCONTINUAÇÃO EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM FASE CRÔNICA TRATADOS COM IMATINIBE EM PRIMEIRA LINHA

Silva MAS, Miranda ECM, Delamain MT, Oliveira-Duarte GB, Vianna JCNS, Vergilio BR, Lopes ABP, Paula EV, Souza CA, Pagnano KBB

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

Introdução: A obtenção de resposta molecular profunda sustentada, caracterizada pelos níveis BCR-ABL < 0,01% (MR4.0) mantidos por 2 anos após tratamento com inibidores de tirosinoquinase (TKI), é um dos pré-requisitos para descontinuação da terapia. **Objetivo:** Avaliar a proporção de pacientes com LMC tratados com imatinibe em primeira linha que obtém resposta molecular profunda (MR4.0 e 4.5) e o tempo para obtenção dessas respostas. **Material e métodos:** Análise retrospectiva, unicêntrica, de 172 casos de pacientes com LMC em 1ª fase crônica no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015, que iniciaram o tratamento com imatinibe em até 6 meses após o diagnóstico. Usando o programa SPSS, aplicou a Regressão de Cox para uni e multivariada, usando backward Wald. Além disso, aplicou-se a incidência cumulativa (IC) usando o Programa R, com o teste de Gray para comparar as curvas. **Resultados e discussão:** Foram avaliados 172 pacientes, idade mediana de 48 anos, Sokal: 31% baixo risco; 40%

intermediário e 29% alto risco. A IC para obtenção de RMM foi de 46% em 2 anos e 84% em 5 anos, enquanto a IC para obtenção de RM4.0 foi de 63% em 5 anos, com mediana de 31 meses e 51% para a RM4.5, com mediana de 36 meses. Além do tempo de respostas, foram descritos os motivos que levaram à troca do TKI de primeira linha para os de segunda (nilotinibe e dasatinibe): 32,3% resistência, 24,7% intolerância, 23,7% por entrada em estudos clínicos, 17,2% óbito e 2,2% devido à não adesão ao tratamento. Dentre as variáveis que influenciaram estes pacientes na obtenção de resposta RM4.5 estão: Idade mediana > 48 anos, HR de 1,79 (95% IC:1,08-2,98), p = 0,023; dias entre o diagnóstico e o início do tratamento com imatinibe, HR de 0,99 (95% IC:0,98-0,99), p = 0,020; e a presença do transcrito e14a2 (b3a2), HR de 3,37 (95% IC:1,67-6,81), p = 0,001). Outros estudos mostraram que pacientes com transcritos b3a2 obtêm respostas mais precoces. **Conclusão:** Aproximadamente 50% dos pacientes que iniciam o tratamento com imatinibe conseguem resposta RM4.5 em 5 anos, e seriam possíveis candidatos à descontinuação assistida do medicamento. O transcrito b3a2 foi um fator independente para obtenção dessa resposta.

511 REVERSINA EXIBE ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA EM MODELOS CELULARES DE NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA JAK2V617F POSITIVA

Lima K[a], Carlos JAEG[b], Costa-Lotufo LV[b], Traina F[c], Machado-Neto JA[b]

[a] *Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (ICB-USP), São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Objetivos: As proteínas que regulam o citoesqueleto celular desempenham funções vitais e são frequentemente alvos farmacológicos no tratamento de neoplasias. A via de sinalização JAK2/STAT participa da fisiopatologia das neoplasias mieloproliferativas Ph- (NPM) e tem sido alvo do ruxolitinibe, um inibidor seletivo de JAK1/2 que proporciona benefícios clínicos, mas falha em eliminar o clone maligno. Estudos prévios do nosso grupo de pesquisa evidenciaram que o tratamento com ruxolitinibe é capaz de modular a atividade de proteínas relacionadas com a regulação do citoesqueleto celular. O objetivo do presente estudo foi investigar o impacto do tratamento com ruxolitinibe sobre a expressão de genes relacionados com a regulação do citoesqueleto celular e identificar alvos promissores para intervenção farmacológica. **Material e métodos:** Dados de RNA-seq de células SET2 tratadas com ruxolitinibe foram obtidos de Meyer et al. (Cancer Cell 28:15-28, 2015) e a expressão de 84 genes foi investigada. Os genes selecionados foram validados (PCRq e Western blot). Em resumo, células SET2 foram tratadas com doses crescentes de ruxolitinibe ou com 300 nM por 0, 3, 6, 9, 12, 24, 48 horas e submetidas a extração de RNA ou proteína. Para os ensaios funcionais, células SET2 e HEL (ambas $JAK2^{V\ 617F}$ -positivas) foram tratadas com doses crescentes de reversina, um inibidor seletivo de aurora quinase A (AURKA) e aurora quinase B (AURKB), e submetidas a ensaios de viabilidade celular (MTT), apoptose (anexina V/7AAD), clonogenicidade (formação de colônias), ciclo celular (citometria de fluxo) e análise da sinalização celular (Western blot). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo; ANOVA e pós-teste Bonferroni. **Resultados:** Utilizando um ponto de corte de 1,5 vez em ambas as direções, o tratamento com ruxolitinibe modulou a expressão de 30 dos 84 genes investigados (19 infrareguladados e 11 supraregulados). Os genes AURKA e AURKB foram selecionados para validação. O tratamento com ruxolitinibe reduz de forma dose- e tempo-dependente a expressão e atividade de AURKA e AURKB ($p < 0,05$; $n = 4$). O tratamento com reversina reduziu a viabilidade celular de forma dose- e tempo-dependente ($p < 0,05$) em células $JAK2^{V\ 617F}$. Os valores de IC_{50} para 24, 48 e 72 horas de tratamento com reversina foram 24, 4 e 3 M para células SET2 e 28, 13 e 12 M para células HEL, respectivamente. O tratamento com reversina também foi capaz de induzir apoptose ($p < 0,05$) e catástrofe mitótica ($p < 0,01$), e abolir a capacidade clonogênica ($p < 0,001$) em células $JAK2^{V\ 617F}$. No cenário molecular, nossos achados confirmam que a reversina induz marcadores de dano no DNA (aumento da $p\text{-H2A.X}^{S139}$) e apoptose (clivagem de caspase 3), além de reduzir a expressão das AURKA e AURKB, bem como sua atividade (redução da $p\text{-Histona H3}^{S10}$). Experimentos de sinergismo indicam que em células SET2, mas não em HEL, baixa dose de reversina (2.5 M) apresenta efeito potencializador sob o tratamento com ruxolitinibe em baixas doses (< 100 nM; $p < 0,001$). **Discussão e conclusão:** Nosso estudo exploratório estabelece novos alvos relacionados com regulação do citoesqueleto celular e com potencial de intervenção farmacológica nas NPM. O papel das aurora quinases na regulação da mitose e citocinese é bem elucidado; entretanto, nossos achados corroboram a hipótese de que as aurora quinases, particularmente AURKA e AURKB, participam da via JAK2/STAT e contribuem para o fenótipo das NPM.

Apoio: FAPESP e CNPq.

512 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FAGOCÍTICA DOS NEUTRÓFILOS EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA ANTES E APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO

Damasceno DWI[a], Sarges EDS[a], Lobo RED[a], Silva RO[a], Bezerra ABR[a], Sarges CDS[a], Silva GEA[a], Cordeiro FNCDS[b], Carneiro TX[b], Ribeiro CHMA[a]

[a] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*
[b] *Departamento de Hematologia do Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brasil*

Objetivo: Avaliar a função fagocítica dos neutrófilos em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) antes e após o início do tratamento quimioterápico. **Material e métodos:** Participaram da pesquisa pacientes diagnosticados com LMC (casos novos), com idade média de 51 anos, de ambos os sexos, selecionados no ambulatório de hematologia do Hospital Ophir Loyola, Belém-PA. Realizaram-se nesse grupo duas coletas sanguíneas. A primeira coleta ocorreu no momento do diagnóstico com o paciente sem medicação (Grupo B1), e a segunda coleta após um mês do tratamento quimioterápico com imatinibe (Grupo B2). O grupo controle (Grupo A) constituiu de voluntários sadios de ambos os sexos. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética com parecer 2.035.172 e CAAE: 64964917.6.0000.0017. Foram coletadas amostras de sangue (8 mL) em tubo contendo anticoagulante (EDTA 100 UI/mL). Os neutrófilos presentes no sangue venoso foram isolados e purificados pelo meio histopaque, hemólise e PBS. A camada de células foi suspensa em 5 mL com meio de cultura RPMI 1640. A contagem total de leucócitos foi realizada na Câmara de Neubauer e os neutrófilos purificados foram utilizados na concentração de 1,0 x 10^6 células. O zimosan (*Saccharomyces cerevisiae*) foi utilizado como partícula fagocítica na concentração de 5x10^6 partículas sendo sensibilizado com plasma puro. A solução de células e partículas foi incubada durante 30 minutos (37ºC, 5% CO_2), citocentrifugadas e coradas. Foram contadas 100 células em cada lâmina, com e sem fagocitose, como também o número de partículas fagocitadas. Os resultados foram expressos por meio do Índice Fagocítico (IF): IF = % neutrófilos em fagocitose x número médio de partículas fagocitadas. A comparação das médias entre os grupos foi realizada pela análise da variância (ANOVA) seguida do pós-teste Tukey. Valores considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$. **Resultados:** A função fagocítica foi avaliada comparando o IF em 22 pacientes, sendo 11 do Grupo A e 11 do Grupo B1, no qual 4 destes realizaram a segunda coleta (Grupo B2). A análise demonstrou diferença estatística significativa quando comparado o Grupo A com o grupo Grupo B1 apresentando IF menor, onde $p = 0,0001$ (em que média±DP corresponde a 3,71±0,87; 2,03±0,43, respectivamente). Assim como o Grupo B1, o Grupo B2 também apresentou IF menor em relação ao Grupo A, onde $p = 0,415$ (em que, 2,14±0,36; 3,71±0,87, respectivamente). Não foi observada variação significativa quanto ao IF na comparação dos Grupos B1 e B2, onde $p = 0,0592$ (em que, 2,03±0,43; 2,14±0,36, respectivamente). **Discussão:** Os resultados demonstraram que os pacientes com LMC possuem muitas células devido ao processo proliferativo, porém a maioria dessas células não estão funcionais. Apesar de os leucócitos totais e neutrófilos terem diminuído, ou seja, do imatinibe ter tido um efeito no processo proliferativo, essa medicação não foi capaz de melhorar a função da célula quando comparado o Grupo B2 ao controle. **Conclusão:** Pacientes com LMC em tratamento com imatinibe apresentaram uma tendência de diminuição da capacidade fagocítica dos neutrófilos. Portanto, estudos adicionais são importantes para avaliar o exato mecanismo de alteração de função envolvidos nesses pacientes para permitir um melhor direcionamento em relação à terapia utilizada.

513 IMPORTÂNCIA DO CARIÓTIPO NA AVALIAÇÃO INICIAL E EVOLUTIVA DE PACIENTE COM LMC

Perazzio ADSB, Chauffaille ML

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é neoplasia mieloproliferativa crônica com hiperproliferação granulocítica e presença da t(9;22)(q34.1;q11.2), que resulta na formação do cromossomo Philadelphia (Ph) ou rearranjo BCR-ABL1. A incidência é 1-2 casos/100.000 hab, com predomínio no sexo masculino. Geralmente inicia-se na fase crônica, é seguida pela fase acelerada, podendo chegar à crise blástica. Anormalidades citogenéticas adicionais ao cromossomo Ph são importantes no desfecho e tipo de tratamento, bem como estratificam a doença nas fases distintas (crônica, acelerada e crise blástica). Com base na frequência, essas anormalidades adicionais têm sido estratificadas em rota maior (cópia extra do Ph, trissomia 8, i(17q), trissomia 19) e rota menor (rearranjo 3q26.2 e alterações no cromossomo 7). Atualmente, a presença de anormalidades da rota maior são critérios para definição de fase acelerada. Entretanto, seja rota maior ou menor, o prognóstico e evolução são independentes dessa divisão, pois alguns pacientes com rearranjo 3q26.2 ou monossomia 7 / del7q, que são de rota menor, têm fraca resposta a inibidor de tirosino-quinase. Dessa forma, a avaliação inicial do paciente com LMC deve ser realizada com cariótipo para definição de fase, estratificação de risco e instituição de tratamento. **Objetivo:** Relatar um caso no qual a investigação inicial evidenciou alterações citogenéticas adicionais ao Ph. Paciente feminino, 30 anos, assintomática, com anemia e leucocitose. Hb:10,8g/dL, L:39.460/mm^3 (Pro:2.370/Miel:3.160/Meta:1.970, Bast:7.100/Seg:17.910/Eos:360/Bas:320/Ly:4.460/Mono:1820), plaq:302.000/mm^3; mielograma: hipercelularidade, 1,3% de blastos e dismegacariocitopoese discreta, G:E:6,3:1; Imunofenotipagem: 3,8% de células de linhagem mieloide imatura e 0,8% de basófilos. Biópsia de Medula: hipercelular 100%, à custa da série granulocítica com formas maduras compatível com LMC; Imuno-histoquímica: aumento de células imaturas, CD34+ (10%), LMC em provável progressão; pesquisa de rearranjo BCR/ABL1 p210: 0,0991103 (9,91103%); cariótipo: 47,XX,t(9;22)(q34;q11.2),+19[20]. **Discussão/conclusão:** Pela Organização Mundial de Saúde, LMC em fase acelerada caracteriza-se pela presença de anormalidade clonal adicional ao Ph. Nesse relato, há a presença da trissomia do 19, caracterizando uma LMC em fase acelerada. Evolutivamente pode ocorrer evolução clonal, sendo necessário realizar o cariótipo no decorrer da doença. Gong e col, 2017 encontraram associação da alteração citogenética com o tempo de evolução para crise blástica e o tipo de linhagem. Rearranjos do 3q26.2, monossomia 7/del7q ou i(17q) evoluíram com menor tempo para crise blástica. Em contraste, trissomia 8, Ph adicional ou outras alterações não apresentaram evolução para crise blástica. Quanto ao tipo de linhagem, rearranjos 3q26.2, i(17q) e cariótipo complexo associaram-se à crise blástica mieloide, enquanto monossomia 7/del7q à crise blástica linfoide. Para trissomia 8 e presença do Ph, o desenvolvimento para qualquer linhagem foi semelhante. A trissomia 19, uma das alterações cromossômicas frequente da rota maior, encontrada nesse caso relatado, também foi encontrada num estudo conduzido por Wang e col, 2016, porém, foi identificada apenas em 3 dos 292 (1%) casos. Portanto, análise citogenética na LMC exerce um papel fundamental na classificação, estratificação de risco e tratamento quando se observam as alterações citogenéticas adicionais tanto no início quanto no curso da doença.

514 HIPEREXPRESSÃO DO GENE SUPRESSOR TUMORAL PAR-4 EM PACIENTES COM LMC RESPONSIVOS A INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE

Ribeiro BF[a], Carvalho FCF[a], Pavanelli AC[b], Ferro KPV[a], Duarte ASS[a], Delamain MT[a], Duarte GO[a], Saad STO[a], Nagai MA[b], Pagnano KBB[a]

[a] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*

O gene PAR-4 (prostate apoptosis response-4) codifica uma proteína supressora tumoral capaz de induzir seletivamente apoptose em células tumorais sensibilizando as células a diversos estimulos apoptóticos e causando regressão de tumores em modelos animais. Em células mieloides BCR-ABL positivas K562, o aumento da expressão de PAR-4 aumentou a sensibilidade dessas células ao imatinibe. No entanto, pouco se sabe sobre o papel desse gene na leucemia mieloide crônica (LMC). **Objetivo:** Avaliar a expressão de PAR-4 em doadores saudáveis e em pacientes com LMC, e seu potencial como supressor tumoral em células mieloides. **Materiais e métodos:** RNA foi extraído de de leucócitos totais e células mononucleares de 36 doadores saudáveis e 119 pacientes com LMC: 33 ao diagnóstico em fase crônica (FC), 31 responsivos ao imatinibe, 22 resistentes ao imatinibe (1 em fase acelerada e 3 em crise blástica - CB), 16 responsivos ao dasatinibe e 17 resistentes ao dasatinibe (3 CB). As definições de resposta utilizadas foram as descritas pelo European Leukemia Net 2013. Também foram utilizadas as linhagens celulares K562, JAR, HEL, HL60, U937, MM1S, THP1 e Caco-2. A expressão relativa de PAR-4 foi determinada por meio da técnica de qRT-PCR e normalizada com GAPDH utilizando o método 2^{-DDCT}. Células K562 foram transfectadas de maneira estável com vetores de expressão para PAR-4 e controle (NEO). A expressão protéica foi analisada através da técnica de Western Blot. O método do MTT foi utilizado para análises de proliferação e viabilidade celular, e citometria de fluxo foi realizada para determinação do ciclo celular. Os dados de cada grupo de doadores e pacientes foram comparados usando o teste não paramétrico Mann Whitney, com significância estabelecida de $p < 0,05$, usando o programa GraphPad Prism. **Resultados:** A expressão do gene PAR-4 foi menor em pacientes com LMC ao diagnóstico em relação aos doadores saudáveis ($p = 0,001$). Após tratamento com imatinibe, os pacientes que alcançaram resposta molecular maior (RMM) apresentaram aumento da expressão de PAR-4 , enquanto que os pacientes resistentes continuaram com níveis baixos em relação ao grupo responsivo ($p = 0,01$). O mesmo foi observado nos pacientes tratados com dasatinibe em segunda linha: pacientes responsivos apresentaram maior expressão de PAR-4 do que os pacientes resistentes ($p = 0,01$). Em linhagens celulares de origem mieloide como HEL, HL-60, THP1, U937 e K562, a expressão de PAR-4 estava baixa ou indetectável. Após a transfecção das células K562 com PAR-4 foi possível observar uma diminuição da fase S e G2/M do ciclo celular e uma menor taxa de crescimento celular em relação ao controle. **Conclusão:** O supressor tumoral Par-4 é hipoexpresso na LMC ao diagnóstico e em pacientes resistentes aos inibidores de tirosinoquinase (ITQ) e sua expressão aumenta nos casos responsivos aos ITQ. A indução da expressão de PAR-4 na linhagem celular K562 mostrou que esse gene pode influenciar vias relacionadas ao crescimento celular e possivelmente de apoptose. Entender esses mecanismos pode auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.
Financiamento: CAPES e FAPESP.

515 REAVALIAÇÃO DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO DE ACORDO COM A CITOGENÉTICA EM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

Perazzio ADSB, Chauffaille ML

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: A mielofibrose primária (MFP) é neoplasia mieloproliferativa clonal, caracterizada por eritropoese ineficaz e proliferação de megacariócitos e granulócitos, associada a fibrose medular e hematopoese extramedular. Pode começar em estágio pré-fibrótico e evoluir para fibrose intensa com o aparecimento de leucoeritroblastose em sangue periférico. A incidência é de 0,5-1,5 casos por/100.000 hab/ano. Afeta homens e mulheres de forma equivalente e é mais comum entre a sexta e sétima décadas de vida; 30-50% dos casos iniciam na fase pré-fibrótica, assintomáticos, evidenciada em exames de rotina, ou com sintomas constitucionais devido à presença de anemia, leucocitose, e/ou trombocitose. Mutações no JAK2, CALR e MPL são mutuamente exclusivas na patogênese. No total, 50-60% têm mutação no gene JAK2; 20-25% e 6-7% apresentam mutações no CALR e MPL, respectivamente. Porém, 10-15% das MFP são "triplo negativas". Além disso, a presença de alterações citogenéticas pode estratificar os pacientes em categorias de risco. Os escores de prognóstico inicialmente consideravam aspectos clínicos e do hemograma, depois acrescentaram necessidade de transfusão, até incluírem o cariótipo (KT) (IPSS, D-IPPS, D-IPSS plus). O KT dividia em dois grupos: favoráveis e desfavoráveis. Entretanto, Tefferi e col, 2018, fizeram uma avaliação de 1.002 pacientes, observando o impacto das anormalidades citogenéticas na sobrevida. Criaram um modelo de risco com três níveis: muito alto risco (-7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23 ou outras trissomias, exceto +8/+9 (p.ex +21 +19); risco favorável: cariótipo normal ou anormalidades únicas como 13q- +9 20q-, translocação/du-

plicação do 1 e cromossomos sexuais, incluindo –Y, e risco desfavorável (as outras anormalidades (+8,7q-, translocações exceto do cromossomo 1, duas anormalidades, exceto muito alto risco, 5q- e cariótipo complexo sem anormalidade de muito alto risco). A inclusão do KT melhorou a assertividade para a previsão da sobrevida livre de leucemia. **Objetivo:** Relatar um caso de MF com alteração citogenética configurando alto risco, de acordo com novo modelo de risco . **Relato de caso:** Paciente masculino, 78 anos, com história de câncer de próstata prévio, iniciou investigação por leucocitose persistente. Exames revelaram: Hb:10,2g/dL, L:22320(mielo:450, meta:890, bastões:890, seg:17.800)/mm^3, plaq:511.000/mm^3. Mutação JAK 2V617F positiva, MPL e CALR negativas; mielograma: série granulocítica hipercelular, série eritrocítica com escalonamento maturativo, série megacariocítica com alguns megacariócitos hiperlobulados; biópsia de medula óssea: hipercelular (cerca de 80%), com dismegacariocitopoese acentuada e fibrose grau 3. KT: 46,XY,del(11)(q23)[10]/46,XY[10]; US abdome: Hepatomegalia e esplenomegalia homogênea. **Discussão:** Pelo escore D-IPSS plus, esse caso seria Intermediário 2, com estimativa de 35 m de sobrevida. Porém, pela classificação mais recente, que leva em conta a segmentação conforme o resultado do cariótipo, ele é encaixado como muito alto risco, com estimativa de mediana de sobrevida de 1,2 ano, e com maior risco de transformação leucêmica quando comparado com o favorável (46% x 7%). Com efeito, estudos recentes apontam que o cariótipo tem relevância na distinção de subgrupos de risco de MFP, seja para a personificação do tratamento ou para a decisão terapêutica. Casos classificados como muito alto risco devem ser considerados para o alo transplante diante do enorme risco de transformação leucêmica precoce.

516 PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS DE PACIENTES COM TROMBOCITEMIA ESSENCIAL QUE UTILIZAM HIDROXIUREIA E ANAGRELIDE

Santos ABN[a], Sarges CDS[a], Sarges EDS[a], Silva RO[a], Lobo RED[a], Bezerra ABR[a], Damasceno DWI[a], Cordeiro FNCDS[b], Carneiro TX[b], Ribeiro CHMA[a]

[a] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*
[b] *Departamento de Hematologia do Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brasil*

Objetivos: A Trombocitemia Essencial (TE) é uma doença neoplásica mieloproliferativa (NMP), caracterizada pelo aumento do número de plaquetas no sangue periférico e aumento do tamanho e número dos megacariócitos maduros da medula óssea. O medicamento de primeira escolha é a Hidroxiureia, que age provocando a citorredução. Outro fármaco é o Anagrelide, que age no megacariócito inibindo sua maturação. Ambos diminuem o número de plaquetas, porém é necessário conhecer a influência deles sobre outras células. Com isso, o presente estudo teve como objetivo avaliar e comparar os parâmetros hematológicos de pacientes com TE que utilizam Hidroxiureia ou Anagrelide. **Metodologia:** Foram selecionados 29 pacientes portadores de TE do ambulatório de hematologia do Hospital Ophir Loyola, Belém-PA, com média de idade de 59 ±17 anos (72% sexo feminino e 28% sexo masculino). Eles foram separados em dois grupos: o que fazia uso de Hidroxiureia (grupo H, com 21 pacientes), e o que utilizava o Anagrelide (grupo A, com 8 pacientes). Para realização do hemograma, as amostras de ambos os grupos foram analisadas por meio de metodologia semiautomatizada, utilizando o contador ABX micros 60, para determinação do eritrograma, leucograma e plaquetas. Essa pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisas do Hospital Universitário João de Barros Barreto (Parecer: 2.035.172 e CAAE: 64964917.6.0000.0017). **Resultados:** Em relação aos índices hematimétricos, o grupo H apresentou hemoglobina de 12,72 ±0,5696 e o grupo A uma média de 12,05 ±0,6801. O hematócrito do grupo H foi de 39,30 ±0,8959 e do grupo A, 36,88 ±1,850. Com relação ao número das plaquetas, o grupo H foi 531,3 ±38,97 e 504,0 ±117,7 do grupo A. Para os leucócitos totais, o grupo H mostrou um resultado de 5,835 ±0,4915 e o grupo A, de 8,894 ±1,296. A contagem de neutrófilos e linfócitos absolutos do grupo H foi de 3,638±1,780 e 1,752±1,006, respectivamente. E do grupo A foram 5,782±3,404 de neutrófilos absolutos e 2,233±885 de linfócitos. **Discussão:** Alguns estudos mostram que a média de idade de pacientes com TE é de 68 anos, e que existe uma prevalência entre o sexo feminino, resultado semelhante ao encontrado neste estudo. As comparações entre os grupos dos resultados do hematócrito, hemoglobina e das plaquetas não foram significativas, demonstrando, assim, a concordância com o preconizado pela OMS para o controle da não ocorrência de eventos trombóticos nesses pacientes. Houve diferença estatisticamente significativa no resultado dos leucócitos, podendo ser explicado pelo efeito da hidroxiureia sobre a adesão de leucócitos ao endotélio microvascular. Os neutrófilos e linfócitos absolutos servem para avaliar a toxicidade hematológica e estado imunológico dos pacientes. Ambos os grupos não apresentaram neutropenia, e apenas 8% dos pacientes do grupo H apresentaram linfopenia, o que indica que a hidroxiureia, mais que o anegrelide, é uma medicação citorredutora; porém, neste estudo não foi demonstrado qualquer efeito mielossupressor, como demonstrado na literatura. **Conclusão:** No presente estudo, apesar de 8% dos pacientes apresentarem linfopenia, provavelmente resultante do tratamento com hidroxiureia, não foram observadas quaisquer outras alterações hematológicas relacionadas ao uso de ambos os tratamentos.

517 COEXISTÊNCIA DA MUTAÇÃO JAK2V617F E DO TRANSCRITO BCR-ABL1: UMA DOENÇA MIELOPROLIFERATIVA SOBREPOSTA OU DUAS DOENÇAS DISTINTAS?

Quixadá ATS[a], Souza JH[a], Filho TPA[b], Sousa JC[b], Filho PAM[b], Masullo LF[b], Oliveira AA[b], Lemes RPG[b], Pitombeira MH[a], Duarte FB[a]

[a] *Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil*

Relato de caso: Paciente do sexo feminino, 46 anos, com história de artralgias e edema das grandes articulações, além de formigamento nos pés e mãos, procurou assistência hematológica em março de 2010. O hemograma inicial apresentou hemoglobina (Hb) de 14,6 g/dL, leucócitos de 9.870/mm^3 com diferencial sem anormalidades e contagem de plaquetas de 602.000/mm^3. Relato de trombose venosa profunda do membro inferior esquerdo, aos 34 anos, na vigência da terceira e última gestação. **Exame físico:** Esplenomegalia leve (3 cm abaixo do rebordo costal esquerdo). A biópsia de medula óssea revelou medula hipercelular (80%), com presença de acentuada hiperplasia megacariocítica e agrupamentos de megacariócitos, alguns destes displásicos. O cariótipo não pôde ser realizado nesta ocasião. Foi evidenciada a mutação JAK2$^{V\ 617F}$. A paciente recebeu o diagnóstico de trombocitemia esssencial e foi inicialmente tratada com aspirina e hidroxiureia com doses ajustadas para o controle da plaquetometria. Em maio de 2017 (sete anos após o diagnóstico inicial de TE), ela passou a queixar-se de dor epigástrica, empachamento pós-prandial e perda de peso. Houve aumento da esplenomegalia. Os estudos laboratoriais indicaram uma anemia leve, Hb: 11,2 g/dL, leucocitose progressiva de 22.600 a 78.000/mm^3 (com elementos imaturos da linhagem granulocítica) e manutenção da trombocitose. Neste momento, a hidroxiureia foi suspensa e a medula foi reavaliada. O estudo medular apontou hipercelularidade das três linhagens com predomínio da proliferação granulocítica. A citogenética demonstrou a presença de dois clones, um deles hiperdiploide e o outro com a translocação t(9;22). O diagnóstico de leucemia mieloide crônica em fase crônica foi estabelecido e o imatinibe iniciado na dose de 400 mg/dia, em janeiro/2018. Atualmente, a paciente encontra-se em remissão hematológica e aguarda o resultado do PCR quantitativo (controle de seis meses). **Discussão:** As neoplasias mieloproliferativas (NMP) da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) são doenças clonais da célula-tronco hematopoiética, nas quais há a proliferação aumentada de uma ou mais das séries mieloides com maturação eficaz. As NMP incluem: leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PV), mielofibrose idiopática crônica (MF), trombocitemia essencial (TE), leucemia neutrofílica crônica (LNC), leucemia eosinofílica crônica (LEC), mastocitose (M) e neoplasia mieloproliferativa inclassificável (NMI). A LMC é uma entidade específica caracterizada pela presença da translocação t(9;22) (q34; q11) e do consequente oncogene BCR-ABL1. A mutação JAK2 $^{V\ 617F}$ é observada em mais de 90% dos casos de PV, mas também em cerca de 50-60% das MF e TE, levando ao questionamento de como uma única lesão molecular desencadeia três manifestações clínicas diversas. A coexistência das duas alterações já foi reportada em literatura: Michiels comenta em sua revisão que tal achado pode configurar uma manifestação precoce da fase crônica da LMC. Zhou, entretanto, menciona que as duas doenças podem surgir de forma independente ou dentro de um mesmo clone neoplásico. No caso reportado, a presença de dois clones evidenciados no estudo citogenético reforça a primeira

ideia. Pieri reporta que o achado é raro e que a significância fisiopatológica desse duplo fenótipo mutado permanece por esclarecer.

518 SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA: RELATO DE CASO

Ferreira EA, Rodrigues EM, Paula HM, Roberti MDRF

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

Objetivos: Descrever o caso de portador de síndrome hipereosinofílica (HES), variante mieloproliferativa. **Metodologia:** Relato de caso e revisão de literatura. **Resultados:** Homem, 78 anos, referia prurido intenso generalizado, além de emagrecimento de 16 kg. Apresentou três episódios de desmaio com fratura de vértebra e arco costal esquerdo, sem identificar quadro neurológico ou cardiovascular. Foi submetido a fototerapia com melhora parcial do prurido. Fez uso indiscriminado de AINES, evoluindo para anúria e óbito, devido a complicações da nefropatia. Referia insuficiência renal crônica não dialítica e cardiopatia hipertensiva e isquêmica. Negava alergias. Fez uso de prednisona e hidroxizine. O exame físico inicial apresentava eritrodermia em v do decote, abdome e raiz das coxas, escoriações em pele de antebraços e abdome, cotovelos com lesões psoriformes. O baço não era palpável. Exames realizados: os leucócitos variavam de 17.800 a 26.000/L; os eosinófilos variavam de 465 a 9.592/L; hemoglobina 12,3g/dL e plaquetas normais. A biópsia da pele demonstrou dermatite crônica leve com escasso infiltrado linfocítico. Não foram observados microabscessos de Pautrier. O mielograma era hipercelular, com aumento acentuado de eosinófilos (27,5%). A imunofenotipagem evidenciou acentuado percentual de células da sublinhagem eosinofílica e demais linhagens com expressão gênica normais. O cariótipo com bandas: 46 XY [29], 46 XY t(8:14) (q24;24). Foi detectada a presença da mutação JAk2 (V617F); BCR/ABL indetectável. PDGRF beta nuc ish (5'PDGFRB, 3'PDGFRB) x 2 (5'PDGFRB com 3'PDGFRBx2). Não foram identificados os rearranjos (5q33), PDGRF alfa/translocação FIP1L1. Não detectada mutação D816V (exclui cKit). **Discussão:** A HES é caracterizada pelo aumento de eosinófilos em sangue periférico superior a 1.500x109/L, persistente por mais de seis meses com acometimento sistêmico de órgãos e tecidos por infiltração de eosinófilos e deposição extracelular de suas proteínas derivadas. É necessário excluir etiologias secundárias, tais como doenças alérgicas, infecções parasitárias, neoplasias e doenças reumáticas. A HES variante mieloproliferativa está relacionada à deleção do cromossomo 4q12, que pode causar a fusão dos genes do receptor PDGFRA com o gene FIP1L1 levando a hiperativação de tirosinas quinase (FIP1L1-PDGFRA). Outras mutações menos comuns são a de KIF5B-PDGFRA e ETV6-PDGFRB e mutações pontuais no PDGFRA. Podem apresentar eosinófilos displásicos, presença de precursores mieloides no esfregaço de sangue periférico, trombocitopenia, anemia, esplenomegalia. As características clínicas sistêmicas são o acometimento da pele apresentando máculas eritematosas, miocardiopatia eosinofílica (Loeffler's), acometimento pulmonar e do sistema nervoso. O tratamento é feito com corticoides na dose de 1 mg/kg. O início precoce e boa resposta são fatores de bom prognóstico. Na variante mieoloproliverativa observam-se bons resultados com inibidores da tirosina quinase (mesilato de imatinibe). **Conclusão:** A HES é um doença rara e com complicações potenciais severas, contudo seu diagnóstico e caracterização é difícil e dispendioso, implicando, assim, o retardo do tratamento adequado. No caso relatado, observou-se a dificuldade na investigação, atrasando a instituição terapêutica adequada. O uso indiscriminado de anti-inflamatórios ocasionou danos irreversíveis nos rins, o que levou o paciente a óbito. Deste modo, é importante o conhecimento clínico para suspeição e tratamento precoce dos casos.

519 AVALIAÇÃO DE NEUTRÓFILOS CIRCULANTES DE PACIENTES COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS EM USO DE HIDROXIUREIA

Sarges EDS[a], Silva RO[a], Lobo RED[a], Damasceno DWI[a], Sarges CDS[a], Bezerra ABR[a], Cordeiro FNCDS[b], Carneiro TX[b], Junior LCB[c], Ribeiro CHMA[a]

[a] *Farmácia-Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*
[b] *Departamento de Hematologia do Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brasil*
[c] *Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*

Objetivo: Verificar se o uso da quimioterapia interfere na capacidade fagocítica e na quantidade de mieloperoxidase em pacientes portadores de Policitemia Vera (PV) e Trombocitemia essencial (TE). **Materiais e métodos:** Participaram da pesquisa pacientes com neoplasias mieloproliferativas clássicas (NMPs). Os controles foram 21 voluntários sadios. Foram selecionados pacientes portadores de PV e TE do ambulatório de hematologia do Hospital Ophir Loyola, Belém-PA, com média de idade de 54 ±17 anos (12 mulheres e 5 homens) para os pacientes portadores de PV, e de 59 ±17 anos (14 mulheres e 5 homens) para os pacientes portadores de TE. Todos os pacientes faziam uso do medicamento hidroxiureia (HU). Para avaliar a função fagocítica dos neutrófilos, foi realizada a coleta de sangue de todos os pacientes. Os neutrófilos foram separados em bandas celulares pelo meio histopaque. Para o ensaio de fagocitose, os neutrófilos purificados foram utilizados na concentração de 1,0x 10^6 células, e o zimosan na concentração de 5x10^6 partículas, sendo sensibilizado com plasma e utilizado como partícula fagocítica. A solução de células e partículas foi incubada durante 30 minutos (37ºC, 5% CO_2) e, posteriormente, as células foram citocentrifugadas e coradas. Foram contadas 100 células em cada lâmina, com e sem fagocitose. Os resultados foram expressos por meio do Índice Fagocítico (IF) = % neutrófilos em fagocitose x número médio de partículas fagocitadas. A quantificação de mieloperoxidase (MPO) dos neutrófilos foi detectada por meio da citometria de fluxo e analisada pelo programa Cellquest PRO. Essa pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisas do Hospital Universitário João de Barros Barreto (Parecer: 2.035.172 e CAAE: 64964917.6.0000.0017). **Resultados:** As médias IF de controle, PV e TE foram, respectivamente, 3,8; 2,8; 2,8. A análise mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes com PV e TE comparado ao controle (p = 0,0002- t-student). O teste de MPO foi realizado em 8 indivíduos controles, 8 pacientes com PV e 12 pacientes com TE. Nossos resultados mostraram que não houve diferença entre o grupo controle e os pacientes do grupo com PV (p = 0,8438) e TE (p = 0,5842). **Discussão:** A HU é o medicamento mais utilizado nestas NMPs, devido a seus múltiplos benefícios de ordem clínica, porém um dos efeitos colaterais é a neutropenia, pois essa medicação age diretamente nessas células. Nossos resultados mostraram que IF dos pacientes com PV e TE foi menor que o dos indivíduos controles, demostrando que, sob o efeito da HU, a capacidade fagocítica dos neutrófilos apresentou-se diminuída. Em relação à MPO não houve diferença dos pacientes que faziam uso de HU em relação ao grupo controle, demonstrando que a quimioterapia não exerce efeito sobre o quantitativo desta enzima. **Conclusão:** Diante do exposto, sugere-se que a utilização dessa quimioterapia citorredutora pode estar alterando a fagocitose de neutrófilos, o que pode ser prejudicial ao paciente, pois essa é uma das funções de grande importância na defesa do organismo frente a agentes estranhos. Deste modo, o conhecimento do mecanismo de alteração de função envolvidos no tratamento da PV ou TE pode permitir um melhor direcionamento em relação ao tratamento.

520 REARRANJO ENTRE 3Q26 E 12Q21 EM PACIENTE COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA JAK-2 POSITIVO: RELATO DE CASO

Araujo NC[a], Fiscina L[b], Almeida AM[a,b], Oliveira L[b], Silva IC[b], Salvino MA[a,b]

[a] *Hospital das Clínicas, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[b] *Hospital São Rafael, São Paulo, SP, Brasil*

A mielofibrobre primária (MFP) é uma doença mieloproliferativa crônica (DMPC) Ph-negativa caracterizada por fibrose da medula óssea, hematopoiese extramedular e leucoeritroblastose. Mutações moleculares têm sido investigadas para explicar a patogênese da MFP, contudo os dados citogenéticos nessa doença são não específicos e inconclusivos quanto ao seu papel prognóstico. Nós relatamos o caso de um paciente com mielofibrose primária com achado citogenético incomum. **Relato de caso:** Trata-se de paciente do sexo masculino, 70 anos, encaminhado ao serviço de onco-hematologia para investigação de anemia e plaquetose evidenciados em seguimento com gastroentereologista. Nesta ocasião, queixava-se de pirose, hiporexia e regurgitação, já investigados com endoscopia digestiva alta. Possuía como comorbidades HAS, em uso de Atenolol. Negou tratamentos prévios para doenças oncológicas. Ao exame físico, apresentava esplenomegalia, com baço a 6 cm de rebordo costal esquerdo. Paciente trouxe hemograma que evidenciava anemia leve (Hb = 9,9; VCM = 100,3, com presença de dacriócitos, esquizócitos, poiquilocitose, policromatofilia em lâmina de sangue periférico) e plaquetose (Plaq =

1.208.000), além de LDH aumentado (LDH = 930; normal até 618). Foi submetido a estudo medular, que revelou medula óssea hipercelular para a idade com hiperplasia eritroide e setor megacariocítico acentuadamente hipercelular, plaquetogênico, com presença de megacarióticos gigantes e bizarros. Biópsia de medula possuía siderose discreta e reticulogênese moderadamente aumentada. Pesquisa de mutação do gene BCR-ABL veio negativa, com mutação do gene JAK2V617F presente. No estudo citogenético cresceram células com cariótipo 46XY t(3;12)(q26;q21) [20]. Fechado diagnóstico de mielofibrose primária fase hipercelular, risco intermediário-2, sendo iniciado tratamento com inibidor da JAK2. **Discussão e conclusão:** A t(3;12)(q26;q21) é um achado raro entre doenças hematológicas, sendo relacionada a leucemia mieloide aguda relacionada a tratamento. O gene localizado no 3q26.2 é o gene EVI1, que codifica um fator de transcrição essencial para a regulação da autorenovação das células-tronco hematopoiéticas. Poucos estudos focam o rearranjo do gene 3q26.2 em DMPCs, sobretudo com o rearranjo com 12q. Sob nosso conhecimento, esse é o segundo caso com mesmo ponto de quebra cromossômica descrita em pacientes com mielofibrose primária.

521 EVOLUÇÃO CLÍNICA E CITOGENÉTICA CONVENCIONAL NOS PACIENTES COM TROMBOCITEMIA ESSENCIAL, POLICITEMIA VERA E MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

Torres HFI

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Harold IT[a], Fogliatto L[a], Gonçalves G[b], Vanelli T[b], Gomes C[a], Campos T[a], Silva J[a], Carvalho N[a], Silla L[a], Paz A[a]

[a] *Serviço de Hematologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil*
[b] *Grupo de Pesquisa Clínica em Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil*

Introdução: A Policitemia Vera (PV), a Trombocitemia Essencial (TE), a Mielofibrose pré-fibrótica e a Mielofibrose Primária (MP) são doenças conhecidas como Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) BCR/ABL negativo. Diferentes mutações foram identificadas nestes pacientes, possibilitando uma melhor compreensão da patogenia. A mutação mais conhecida, é a V617F, da Janus quinase 2. **Objetivos:** Analisar a frequência dos subtipos de NMP, a sobrevida global (SG), o tempo para transformação leucêmica (TPTL) e o tempo para progressão para mielofibrose (TPMF) dos pacientes portadores de NMP, além de identificar as alterações citogenéticas convencionais nestes pacientes. **Metodologia:** Foram incluídos pacientes portadores de NMP com cariotipagem convencional realizada ao diagnóstico, na progressão para leucemia mieloide aguda (LMA) ou fibrose medular, atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, nos últimos 8 anos. O projeto foi incluído na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética. **Resultados:** Foram analisados 228 pacientes, sendo 59% do sexo feminino e com idade mediana de 64 anos (12-90). Quanto à classificação OMS 2008, TE foi o diagnóstico em 51% dos casos, em 19% PV, 15% MP, e em 14% não classificados (NC). A mediana da SG da população total foi de 12 anos (TE: 20,PV:13, MF: 3, NC: 5 anos, respectivamente). O TPTL médio na TE, PV, MF e NC foi 21, 25, 12 e 9 anos, respectivamente. O TPMF médio na TE, PV e NC foi 21, 19 e 10 anos, respectivamente. Cariotipagem foi realizada em 171/228 pacientes, sendo em 131 deles, casos normal. Anormalidades citogenéticas foram mais comuns na TE e na MF, e não houve impacto na SG entre os pacientes com cariotipagem normal *vs* anormal. A alteração citogenética mais frequente foi a trissomia do 8. A mutação V617F JAK2 foi testada em apenas 40% da amostra, sendo mutado em 67% dos casos. As causas de morte mais frequentes foram LMA, MF e comorbidades. **Discussão:** Os pacientes com TE e PV apresentam maior SG, TPTL e TPMF, quando comparados aos portadores de MF. Os pacientes "não classificados" possuem evolução semelhante à MF, dado que deverá ser mais bem esclarecido diante da nova classificação OMS. A frequência das anormalidades citogenéticas verificadas no estudo diferem das relatadas na literatura, podendo ser resultado de limitações da amostra, dificuldades técnicas ou mesmo da identificação diagnóstica do subtipo de NMP. **Conclusão:** Os dados de sobrevida, progressão para leucemia aguda ou mielofibrose são semelhantes aos descritos na literatura. Entretanto, a frequência de anormalidades citogenéticas verificadas no estudo diferem. A nova edição da OMS, com a incorporação de nova entidade e de novos marcadores moleculares, poderá uniformizar de maneira mais ampla a classificação deste grupo de doenças, seu prognóstico e abordagem terapêutica. A cariotipagem convencional, embora descrita como instrumento prognóstico válido principalmente na PV e na MF, pode estar associada a dificuldades na prática clínica, levando a resultados diversos dos descritos pelos grandes centros de pesquisa clínica.

522 RUXOLITINIBE REDUZ A CAPACIDADE CLONOGÊNICA DOS PROGENITORES HEMATOPOIÉTICOS, MAS NÃO É CITOTÓXICO AOS NEUTRÓFILOS DE PACIENTE COM LEUCEMIA NEUTROFÍLICA CRÔNICA

Garibaldi PMM, Coelho-Silva JL, Santos ALP, Palma LC, Calado RT, Simões BP, Traina F, Figueiredo-Pontes LL

Divisão de Hematologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: A leucemia neutrofílica crônica (LNC) é uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) rara e potencialmente agressiva, caracterizada por hipercelularidade da medula óssea (MO), neutrofilia sustentada (> 25 x 109/L) e hepatoesplenomegalia. A descoberta de mutações com ganho de função no gene CSF3R que codifica para o receptor do fator estimulante de colônias granulocíticas (G-CSF) estabeleceu um alvo diagnóstico e terapêutico. Alguns estudos investigaram a resposta clínica e molecular de ruxolitinibe em pacientes com LNC, pois G-CSF atua via JAK/STAT; contudo, respostas transitórias e a possibilidade de seu uso exercer pressão seletiva sobre clones mais agressivos e resistentes reforçam a necessidade de expandir o conhecimento atual sobre os mecanismos fisiopatológicos da LNC e suas possibilidades terapêuticas. O objetivo deste trabalho foi investigar as alterações moleculares e o efeito do ruxolitinibe em células primárias de um paciente com LNC. **Material e métodos:** A investigação de alterações moleculares foi realizada utilizando-se DNA proveniente de células totais do sangue periférico (SP), por meio do método de sequenciamento de segunda geração para um painel contendo 186 genes incluindo CSF3R. Método de Sanger foi utilizado para pesquisa de mutações nos exons 14 a 17 do CSF3R. Após lise de eritrócitos, células totais ($1x10^5$) de SP do paciente com LNC foram plaqueadas em meio -MEM suplementado com 15% de soro bovino fetal e 10^4M de -Mercaptoetanol, submetidas a tratamento *in vitro* com veículo ou ruxolitinibe (100 nM, 300nM e 1.000 nM), e avaliadas quanto a viabilidade (ensaio de MTT) e apoptose (marcação com anexinaV-PI). Alternativamente, $5x10^4$ células mononucleares de medula óssea do mesmo paciente foram plaqueadas em meio semissólido contendo citocinas para avaliação da capacidade de formação de colônias. **Resultados e discussão:** Análise do sequenciamento identificou a mutação CSF3R p.T618I em heterozigose, que está de acordo com o que é relatado na literatura. Ruxolitinibe reduziu a capacidade clonogênica de precursores hematopoiéticos nas doses de 100 nM e 300 nM; a média do número total de colônias entre as réplicas técnicas para o controle, ruxolitinibe 100 nM e 300 nM foi de 37,5 *vs* 4,5 e 1,5, respectivamente. Em contrapartida, o tratamento *in vitro* com ruxolitinibe não foi capaz de inibir a viabilidade ou induzir apoptose em células primárias de paciente com LNC. Em conjunto, esses dados sugerem que o ruxolitinibe é capaz de afetar a função dos progenitores hematopoiéticos em células primárias mutadas para o CSF3R, quanto à capacidade clonogênica, mas não possui efeito citotóxico sobre neutrófilos maduros. **Conclusões:** Identificamos no paciente relatado a mutação mais frequente do CSF3R, referente ao domínio extracelular deste receptor. Visto a especificidade associada às mutações do CSF3R no diagnóstico da LNC, reforça-se a necessidade da pesquisa de mutações no gene em pacientes em investigação de neutrofilia sustentada sem causa definida. As avaliações da eficiência terapêutica do ruxolitinibe demonstram uma peculiaridade da droga quanto a falha em atingir o componente clonal principal da doença, apesar do indício promissor de sua atividade sobre os progenitores hematopoiéticos. Coletivamente, esses dados sugerem a necessidade de investigação de novas estratégias terapêuticas para os pacientes com LNC.
Apoio: FAPESP e CNPq.

523 RELATO DO CASO: HEMORRAGIA SUBCONJUNTIVAL RECIDIVANTE RELACIONADA AO IMATINIBE EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÔNICA

Polimeno NC, Servantes AP, Costa VA

Medite, Medicina Diagnóstica e Terapêutica Ltda, Bragança Paulista, SP, Brasil

Relato de caso: Trata-se de uma senhora de 66 anos que nos foi encaminhada por leucocitose e plaquetose, detectadas em exame de rotina em agosto/2015. Era portadora de hipotireoidismo compensado com levotiroxina 50 mcg/dia. Hemograma e mielograma foram consistentes com leucemia mielocítica crônica e a pesquisa do cromossoma Philadelphia foi positiva com mais de 4 milhões de cópias (BCR/ABL). Em novembro/2015 iniciou tratamento com imatinibe 400 mg VO/dia, com queda rápida do número de leucócitos e plaquetas. Exame de setembro/2016 mostrou resposta molecular maior e, em setembro/2017, remissão completa, mantendo-se a dose do imatinibe. Em janeiro/2018 apresentou episódios de hemorragia subconjuntival. Oftalmologista a avaliou e não encontrou anormalidades que explicassem tal fato. Como seu controle hematológico revelou hemoglobina = 9,8 g/dL e neutropenia (940/mm³), optou-se por reduzir a dose de imatinibe para 300 mg/dia, mas a paciente persistiu tendo episódios de hemorragia subconjuntival. Reduzimos a dose do imatinibe para 200 mg alternadamente com 300 mg/dia, mas as hemorragias persistiram, apesar de melhora hematológica (Hb 11 g/dL e neutrófilos = 1.200/mm³). A dose da medicação foi então reduzida para 200 mg/dia. **Discussão:** Os efeitos adversos oculares mais frequentes com o imatinibe são o edema periorbital – 70% dos casos, a epífora – 18% e a hemorragia subconjuntival – 11%. O edema periorbital está relacionado à inibição do platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)-related protein, que leva ao aumento do transporte de moléculas de baixo peso molecular dos capilares para o interstício, aumentando a pressão local e o influxo de líquidos para a derme. Especula-se a participação de dendrócitos da derme nesse processo. A epífora (lacrimejamento involuntário e contínuo), frequentemente associada ao edema periorbital, relaciona-se à quemose (edema da conjuntiva palpebral), com subsequente aumento na produção de lágrima e conjuntivoacalásia, caracterizada por um excesso de conjuntiva, especialmente da conjuntiva bulbar inferior, que resulta em pregas entre o globo e a borda livre da pálpebra inferior, que acaba por dificultar a drenagem da lágrima. A hemorragia subconjuntival parece estar relacionada à presença, na conjuntiva ocular, de mastócitos c-kit positivos, que sob a ação do imatinibe levam ao aumento da permeabilidade capilar e ao extravasamento de células e líquido. **Conclusão:** O tratamento das complicações oculares, em geral benignas, do imatinibe exigem medidas apenas locais,e por vezes reduções na dosagem do fármaco, mas raramente sua interrupção.

524 ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA E MIELOFIBROSE SECUNDÁRIA ASSOCIADAS A ADENOCARCINOMA METASTÁTICO DE SÍTIO PRIMÁRIO DESCONHECIDO

Fraga C[a], Neto BAF[b], Milito CB[a], Miranda GD[a], Oliveira ML[a], Fedele VC[a]

[a] *Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis, RJ, Brasil*
[b] *Centro de Terapia Oncológica (CTO), Petrópolis, RJ, Brasil*

Objetivo: Relatar o caso de paciente com anemia hemolítica microangiopática e mielofibrose secundária como manifestação de adenocarcinoma metastático de sítio primário desconhecido. **Materiais e métodos:** Informações obtidas por estudo do prontuário, anamnese e revisão da literatura com os descritores: "cancer-related microangiopathic hemolytic anemia", e "myelofibrosis" nas bases de dados PubMed, SciELO. **Relato de caso:** Masculino, 73 anos, tabagista, branco, internou por queda do estado geral, astenia e perda ponderal de 12 kg em 2 meses. Em investigação com oncologista há 1 mês, realizou EDA com presença de úlcera gástrica em antro e TC de tórax com lesão lítica em arcos costais e vértebras, e em trajeto peribroncovascular de pulmão esquerdo que pode corresponder à reação desmoplásica e/ou disseminação linfangítica. TC de abdome e pelve normais. Nos exames da admissão apresentava hemoglobina de 4,7 g/dL, hematócrito de 16%, leucometria de 10.800 mm³, plaquetas de 79.000, sendo realizadas hemotransfusões com pouco aproveitamento transfusional. Avaliado pela hematologia, identificou-se no sangue periférico presença de esquizócitos e fragmentação eritrocitária com raros eritroblastos. O teste de coombs direto foi negativo, LDH elevada, bilirrubinas aumentadas, corroborando a hipótese de microangiopatia trombótica. Assim, foram iniciadas pulsoterapia com corticoide e transfusão de plasma simples. Após dois dias foi feita biópsia de medula, cujo histopatológico evidenciou ocupação medular por adenocarcinoma e mielofibrose secundária. Paciente evoluiu com piora clínica e insuficiência respiratória, com óbito 15 dias após a internação. Devido à rápida progressão e à impossibilidade clínica do paciente em realizar exames, como colonoscopia e biópsia pulmonar, o sítio primário da neoplasia não foi identificado. **Discussão:** A anemia hemolítica microangiopática é definida como redução dos níveis hematimétricos, com evidências laboratoriais de hemólise não autoimune, esquizócitos no sangue periférico, geralmente acompanhada de trombocitopenia. Está relacionada a diversas patologias, como púrpura trombocitopênica trombótica, síndrome hemolítico-urêmica, microangiopatias da gravidez e neoplasias. A anemia hemolítica microangiopática associada à neoplasia (CR-MAHA) é uma manifestação paraneoplásica já bem documentada, no entanto rara, de neoplasias metastáticas, correlacionando-se geralmente a adenocarcinomas e a estadiamentos mais tardios. Em uma série de casos de CR-MAHA conduzida por Lechner e Obermeier (2012), constatou-se ser comumente associada a câncer gástrico, pulmonar e neoplasias de sítio primário desconhecido, em ordem decrescente de incidência. Muito pouco se sabe sobre a fisiopatologia. O mecanismo mais difundido é a fragmentação mecânica dos eritrócitos devido ao aumento das forças de cisalhamento provocado pela redução do lúmen vascular por trombos microvasculares metastáticos. **Conclusão:** A anemia microangiopática deve ser considerada no diagnóstico diferencial da anemia dos pacientes oncológicos, apesar de pouco frequente; assim como neoplasia oculta na investigação etiológica das anemias microangiopáticas. O prognóstico dessa condição é bastante reservado, pois o manejo terapêutico é pouco eficaz, em comparação com as demais etiologias de síndrome microangiopática e apresenta-se geralmente como evento terminal da neoplasia subjacente.

525 MIELOFIBROSE PRIMÁRIA COM ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

Fraga C, Milito CB, Oliveira ML, Miranda GD, Fedele VC

Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis, RJ, Brasil

Objetivo: Relatar caso de paciente com mielofibrose primária que evoluiu com anemia hemolítica autoimune. **Materiais e métodos:** As informações foram obtidas por meio de estudo de prontuário, anamnese e revisão da literatura com os descritores: "autoimmune hemolytic anemia", e "primary myelofibrosis" nas bases de dados PubMed e SciELO. **Relato de caso:** Feminino, 57 anos, tabagista, com história de dor óssea generalizada e sudorese noturna há cerca de 8 anos, sem acompanhamento médico regular, apresentou-se com perda ponderal de 9 kg em 3 meses e intensificação de dor óssea com dificuldade de deambulação. Na admissão apresentava-se hipocorada 2+/4+, hepatoesplenomegalia, equimoses disseminadas em membros inferiores e região lombar; hemoglobina: 7,5 g/dL; leucócitos: 3.160/mm³; plaquetas 109.000/mm³, LDH: 741U/L e albumina: 2,8g/dL. Na hematoscopia havia presença de dacriócitos, leucoeritroblastose e megacariócitos gigantes, sendo aventada a hipótese de mielofibrose primária. Foi coletada biópsia de medula óssea para histopatológico, cujo laudo foi de mielofibrose primária MF3. Após 10 dias de internação, evoluiu com queda do estado geral, taquipneia, icterícia 2+/4+ e urina de coloração acastanhada. Foram solicitados novos exames que evidenciaram hemoglobinúria, hemoglobinemia, piora da pancitopenia, aumento do LDH e coombs direto positivo 2+, sugestivo de anemia hemolítica autoimune. Foram realizadas pulsoterapia com metilprednisolona e transfusão com concentrado de hemácias alternado com concentrado de plasma simples. Após recuperação do estado geral, paciente obteve alta para acompanhamento ambulatorial em uso de talidomida e prednisona. **Discussão:** A mielofibrose primária (MF) é uma síndrome mieloproliferativa caracterizada por fibrose progressiva da medula óssea e hematopoese extramedular, relacionada à expansão clonal de células da linhagem mieloide. Aproximadamente 90% dos casos de MF apresentam algum tipo mutação, como na Janus quinase 2 (JAK2). A esplenomegalia maciça é uma de suas manifestações clínicas mais marcantes. Outros sintomas como dor óssea, perda ponderal e sudorese noturna podem estar presentes, além de achados menos frequentes, como hipertensão portal, hipertensão pulmonar, mielite transversa, periostite e osteoesclerose. Exames laboratoriais evidenciam anemia, neutrofilia moderada e trombocitose – ocasionalmente (15%) pode se apresentar com pancitopenia – associada à presença de dacriócitos e leucoeritroblastose ao esfregaço de sangue periférico, e graus variados de fibrose com hiperplasia megacariocítica à biópsia de medula óssea. Os mecanismos subjacentes à anemia são diversos: redução do número de sítios de eritropoese, sangramento secundário a plaquetopenia, eritropoese ineficaz

associada à hematopoese extramedular, sequestro esplênico e anemia hemolítica. A destruição autoimune é uma causa pouco frequente de anemia na MF, explicada parcialmente por alterações humorais do sistema imune, já demonstradas em mais da metade dos pacientes com MF, como: anticorpos antieritrocitários, antiplaquetas, antinucleares, assim como o aumento das concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 , IL-6, IL-8, TNF-). **Conclusão:** A anemia hemolítica, apesar de pouco frequente, pode ser uma causa importante de descompensação clínica em pacientes com MF, portanto deve-se atentar aos sinais e sintomas que possam indicar tal complicação.

526 NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS JAK2 V617F E A CORRELAÇÃO COM OS POLIMORFISMOS TAQI E APAI DO GENE VDR

Reis DMS[a], Neves JSF[a], Loures MAAR[a], Pepinelli AC[a], Sell AM[a], Macedo LC[a], Visentainer JEL[a,b]

[a] *Pós-graduação em Biociências e Fisiopatologia, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina, Universidade Estadual de Maringá, Paraná, PR, Brasil*

[b] *Departamento de Ciências Básicas e da Saúde, Universidade Estadual de Maringá, Paraná, PR, Brasil*

Objetivos: Correlacionar as Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) com JAK2 V617F, polimorfismos dos SNPs Taq I e Apa I do gene VDR e possíveis haplótipos. **Material e métodos:** Estudo de caso-controle realizado com 379 amostras de sangue coletadas de 161 pacientes de 3 hospitais brasileiros diagnosticados com NMP e 218 controles saudáveis. Após a extração de DNA, a genotipagem de JAK2 V617F e polimorfismos do VDR foram realizados por PCR-RFLP. Análise estatística foi projetada usando o teste qui-quadrado e software SNPStats. **Resultados:** Considerando pacientes deste estudo, 82 foram do gênero feminino, 46 (29%) com PV, 38 (24%) TE, 15 (9%) MF e 60 (38%) como não classificados (NMPi). Quando comparamos os gêneros e a ausência da mutação JAK2 V617F em pacientes com NMP, o genótipo T/t (do SNP Taq I do VDR) foi fator de risco para masculino OR = 4,72 (1,19 a 18,72; p = 0,02), entretanto a presença de JAK2 correlacionado com subtipos não foi encontrada. No modelo Overdominante, pacientes NMP comparados aos controles, T/T – t/t vs T/t , foi fator de risco com (OR = 1,67 - 1,11 – 2,53) p = 0,01. No modelo Dominante, A/A – A/a vs a/a (do SNP Apa I do VDR) foi fator de proteção para os pacientes com NMP (OR = 0,50 (0,29 – 0,27) p = 0,01, quando comparados aos controles. Observou-se susceptibilidade para pacientes com NMP na frequência haplotípica, com a presença do JAK2 V617F, "TA"com OR = 4,60 (1,03 – 20,54) e resistência com a presença do haplótipo "tA". **Discussão:** Mais comum em indivíduos > 60 anos, NMP possuem perspectiva de vida totalmente diferenciada, conforme a classificação OMS 2008. Estima-se que a progressão da doença e sobrevida desses pacientes possam variar de 7-20 anos. Conhecendo a predisposição genética individual de cada paciente, poderemos sugerir formas de tratamentos dirigidas, com um melhor resultado. O conhecimento do marcador molecular JAK2 V617F e as mutações do gene VDR (que codifica o VDR-receptor da vitamina D, modulando + de 200 genes) vêm sendo cada vez mais estudados. As NMP se destacam por terem em comum a ativação descontrolada da tirosina-quinase, decorrente de mutações nas células-tronco hematopoiéticas, tais como plaquetas, glóbulos vermelhos, glóbulos brancos – ou mesmo todas elas, dependendo de suas propriedades e agressividade, aumentando o número dessas células maduras no sangue periférico. Segundo a OMS 2008, Policitemia Vera (PV), Trombocitopenia Essencial (TE) e Mielofibrose (MF) fazem parte do grupo de NMP, e o mecanismo de ação da tirosina-quinase e vitamina D (hormônio esteroide) são semelhantes entre si, pois alteram após sua ligação ou fosforilação ao receptor nuclear, modificando sua capacidade de controle da transcrição gênica. A vitamina D atua na resposta inflamatória, apoptose e diferenciação celular. Acredita-se que a expressão anormal desta vitamina D possa estar influenciando e contribuindo para o fenótipo clínico, incluindo a hematopoiese extramedular e sintomas constitucionais. Baixos níveis de expressão, estabilidade de VDR e a interação vitamina D3-VDR foram relacionados com inúmeras neoplasias, e o haplótipo formado pelos polimorfismos TaqI, ApaI, que modificam a estabilidade do RNAm e nível de expressão de VDR, podem estar participando dessas complicações. **Conclusão:** Este estudo conferiu associação/proteção com os polimorfismos do gene VDR, TaqI/Apa I e foram associados às NMP, JAK2 V617F e PV, sugerindo que estes resultados possam estar correlacionados com a piora e dificuldade de tratamento destes pacientes.

527 AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA E EFICÁCIA DO IMATINIBE GENÉRICO EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM SERVIÇO PÚBLICO DE MACEIÓ-AL

Moura MCN, Alves PMP, Pereira LA, Silva MCA, Silva LSV, Marinho TT

Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes (HUPAA), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

Objetivos: O imatinibe revolucionou o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e elevou substancialmente a sobrevida dos pacientes, sendo definido como seu tratamento de primeira linha. Com intuito de reduzir custos, o uso de imatinibe genérico foi instituído no Sistema Único de Saúde. Estudos avaliando a qualidade do medicamento genérico apresentam resultados contraditórios. O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia e segurança do uso do imatinibe genérico no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA). **Material e métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo e observacional. Foram analisados prontuários de 42 pacientes com diagnóstico de LMC Philadelphia positivo em fase crônica ou acelerada no período de outubro de 2013 a abril de 2017. A avaliação da toxicidade foi baseada nos critérios do Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAEv4.0). Presença de resposta molecular ou citogenética e de toxicidade hematológica foram as principais variáveis analisadas. Utilizou-se o teste exato de Fisher para as variáveis categóricas, considerando como significante valores de $p < 0,05$. **Resultados:** Os pacientes foram alocados em dois grupos. O grupo 1, constituído por 29 pacientes, recebeu tratamento com imatinibe genérico; e o grupo 2, com 13 pacientes, iniciou uso de imatinibe original, substituído posteriormente pelo genérico. O seguimento médio do grupo 1 foi de 558 dias e no grupo 2 superior a 1.479 dias. Em relação à eficácia: 31% dos pacientes (9 do grupo 1; 4 do grupo 2) não foram passíveis de avaliação de resposta por indisponibilidade de exames de monitoramento. No grupo 1, 60% dos pacientes avaliáveis (12/20) não alcançaram resposta molecular (BCR/ABL>1%) após 1 ano de tratamento. Quanto a toxicidade e segurança: 20 (69%) dos pacientes do grupo 1 apresentaram algum grau de toxicidade hematológica, sendo a mais frequente plaquetopenia, responsável por 62% (18/29) da toxicidade documentada, com 83% destes (51% do total de casos) com toxicidade grau 3 ou 4. Em nenhum paciente do grupo 2 não foi evidenciada toxicidade hematológica, mesmo após a substituição da droga referência por imatinibe genérico. Do total de 29 pacientes avaliados do grupo 1, 55% (16/29) estão em uso de inibidores de tirosinoquinase de segunda linha. **Discussão:** Este estudo demonstra toxicidade hematológica elevada em relação à frequência estimada de 4% com uso da medicação original (Alvarenga et al, 2010). Houve associação entre toxicidade hematológica e início de tratamento com imatinibe genérico em comparação com pacientes que iniciaram tratamento com imatinibe original (p = 0,003). Do total de 29 pacientes avaliados, 55% estão em uso de inibidores de tirosinoquinase de segunda linha. Dos 13 pacientes (45%) que mantêm uso de imatinibe, parte não tem avaliação citogenética ou molecular, e outra parte está em fase precoce do tratamento, ainda sujeita a falha e/ou toxicidade. A indisponibilidade de exames de monitoramento é um entrave para análise dos dados, assim como a presença de diferentes marcas de genéricos no mercado, distribuídas aleatoriamente, dificultando uma análise quanto à eficácia de marcas individuais. **Conclusão:** A alta prevalência de toxicidade hematológica e os índices de falha terapêutica na população estudada apontam para a necessidade de um melhor monitoramento de eficácia e perfil de segurança do imatinibe genérico utilizado no tratamento de pacientes com LMC na rede pública.

528 AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO TIPO DE TRANSCRITO BCR-ABL NOS PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA TRATADOS COM IMATINIBE

Carvalho G[a], Schaffel R[a], Bonecker S[b], Zalcberg I[b]

[a] *Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

[b] *Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é caracterizada por uma translocação entre o gene ABL localizado no cromossomo 9, com o gene BCR presente no cromossomo 22, resultando no cromossomo conhecido como "Philadelphia" (Ph). Transcritos de fusão envol-

vendo éxons diferentes do gene BCR podem ser formados de acordo com o fenômeno de edição do RNA, sendo os mais comuns os tipos b2a2 e b3a2. Existem estudos que relacionam a detecção da isoforma do transcrito durante o tratamento da LMC com uma diferente evolução da doença, porém ainda não há consenso na literatura. **Objetivo:** Determinar o valor prognóstico das isoformas b2a2 e b3a2 de BCR-ABL encontradas nos pacientes com LMC tratados com os inibidores de tirosina-quinase (Tki) de primeira geração. **Metodologia:** Foram selecionados 204 pacientes com LMC tratados com imatinibe, dos quais 160 apresentavam as isoformas b2a2 e b3a2 isoladamente. Desconsideramos 44 pacientes que apresentavam ambas as isoformas ou um outro subtipo raro. As informações clínicas e moleculares foram retiradas do banco de dados do laboratório de biologia molecular do INCA, dos prontuários e do contato com os médicos. Os desfechos analisados foram sobrevida global (OS) e resposta molecular 1% aos 12 meses de tratamento. Métodos estatísticos utilizados: Curvas de Kaplan-Meier, teste Log-Rank e Qui-quadrado. **Resultados:** Foram incluídos 160 pacientes; destes, 76 apresentavam isoforma b2a2 e 84 possuíam isoforma b3a2, todos em uso de imatinibe. A mediana de idade foi de 46 anos, e 94% dos pacientes estavam em fase crônica da doença. A mediana de leucometria foi de 101.000, de hemoglobina 11, de plaquetas 364.000, de blastos 1%, e 52% dos pacientes tinham esplenomegalia. A mediana de transcritos BCR-ABL foi 4,4% aos 3 meses e 0,9% aos 6 meses. Após 12 meses de tratamento, apenas 16% dos que possuíam isoforma b2a2 e 11% dos pacientes com isoforma b3a2 não atingiram o alvo de 1% BCR-ABL (p = 0,360), caracterizando critério de falha. A mediana do tempo de seguimento foi de 8 anos. A OS em 10 anos foi 91% (isoforma b2a2) VS 90% (isoforma b3a2), p = 0,975. Durante o seguimento, 16 pacientes (10%) vieram a óbito; destes, 8 com isoforma b2a2 e 8 com b3a2. **Discussão e conclusão:** Nosso trabalho demonstrou que as principais isoformas de BCR-ABL não possuem valor preditivo em pacientes tratados com imatinibe.

529 AVALIAÇÃO DA MUTAÇÃO DO GENE JAK2V617F EM PACIENTES COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS (NMP) EM ACOMPANHAMENTO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)

Kramer A[a], Rocha G[a], Molinari K[a], Silveira C[a], Bender C[a], Correa P[a], Kalil M[a], Silla L[b], Fogliatto L[b], Paz A[b]

[a] *Unidade de Pesquisa Clínica do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil*
[b] *Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil*

Introdução: As neoplasias mieloproliferativas (NMP) são caracterizadas pela proliferação celular. As NMP mais frequentes são a Mielofibrose Primária (MFP), Trombocitemia Essencial (TE) e Policitemia Vera (PV). Sabe-se que a mutação do gene JAK2617F está relacionada a este grupo de doenças. **Objetivo:** Descrever a frequência da mutação no gene JAK2617F em pacientes com PV, TE e MFP em tratamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Material e métodos:** Estudo transversal realizado no ambulatório de NMP do HCPA de janeiro de 2017 a junho de 2018. Após consentimento prévio dos pacientes, foram solicitados exames para verificação da mutação no gene JAK2617F, sendo os resultados descritos como ausência ou presença da alteração molecular. O estudo foi submetido e aprovado no Comitê de Ética. **Resultados:** A mutação do gene JAK2617F foi testada em 109 pacientes, sendo que destes 41 (38%) eram do sexo masculino e 68 (62%) feminino. Do total de pacientes testados, 28 (26%), 69 (63%) e 12 (11%) apresentavam diagnóstico de PV, TE e MFP, respectivamente. Dos pacientes com PV, 18 (78%) apresentaram a mutação, nos pacientes com TE e MFP a presença ocorreu em 32 (56%) e 8 (80%), respectivamente. **Discussão:** Os resultados encontrados são proporcionais aos descritos na literatura, exceto na MFP onde o número de pacientes com a mutação foi mais frequente. Dados da literatura associação a mutação V617F em JAK2 a cerca de 90% dos pacientes com diagnóstico de PV, sendo que na TE e MFP este número cai para 50-60% dos casos. **Conclusão:** Os resultados encontrados no desenvolvimento desta pesquisa são fundamentais para verificar o percentual de pacientes com alteração no gene JAK2617F, o que implica em comprovar hematopoese clonal e correlacionar com prognóstico.

530 TROMBOSE DE VEIA PORTA COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

Arruda AF, Rocha KBB, Estevão IF

Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil

Introdução: As Neoplasias Mieloproliferativas (NMP) são doenças clonais da célula-tronco hematopoiética com alto risco de eventos tromboembólicos, inclusive antecedendo as alterações hematológicas características dessas patologias. A mutação no gene JAK2 V617F (substituição de uma guanina por timina no exon 14 levando à substituição de valina por fenilalanina na posição 617 da proteína codificada) é encontrada em parte significativa dos pacientes com NMP e está associada à sua patogênese por meio da hipersensibilidade ou independência aos fatores de crescimento. Entretanto, a fisiopatologia da trombose ainda não foi completamente elucidada, mas é mais frequente nos pacientes com a mutação JAK2. Alguns fatores pró-coagulantes associados a essa mutação já foram descritos, como resistência à proteína C ativada e aumento da expressão do fator tecidual e fibrinogênio de leucócitos e plaquetas, favorecendo a formação de agregados leucoplaquetários. A Mielofibrose Primária (MFP) é uma NMP caracterizada por proliferação neoplásica de precursores megacariocíticos e alterações do estroma medular como fibrose, osteosclerose e angiogênese. Nos portadores de MFP, a mutação JAK 2 está presente em cerca de 50% dos pacientes e pode estar relacionada a um maior risco trombótico. **Objetivos:** Descrever a ocorrência de trombose de veia porta em paciente com Mielofibrose Idiopática (mutação JAK 2 V16F positiva) manifestada quatro anos após o evento trombótico. **Relato de caso:** Paciente masculino, 38 anos, encaminhado em 2009 ao serviço de Hematologia com o diagnóstico de trombose de veia porta sem causa aparente. Na ultrassonografia abdominal apresentava trombose das veias hepática, esplênica e porta, além de hepatoesplenomegalia. A investigação para trombofilias hereditárias e adquiridas foi negativa, apesar da referência de trombose em tia materna. Após um ano do episódio trombótico foi detectada a mutação JAK 2 V617F, sem nenhum sinal clínico e/ou laboratorial compatível com NMP e, portanto, optou-se por manter apenas anticoagulação e seguimento ambulatorial. A esplenomegalia manteve-se estável e os hemogramas dentro da normalidade até 2013. Nessa ocasião, em decorrência de discreta queda dos níveis de hemoglobina, de leve leucocitose e aumento do tamanho do baço, foi realizada biópsia de medula óssea que confirmou a hipótese diagnóstica de Mielofibrose. **Discussão:** Trata-se de paciente jovem, sem fatores de risco conhecidos para fibrose, que apresentou quadro de trombose de veia porta com pesquisa inicial para trombofilias negativa. As NMP, principalmente quando associadas à mutação no gene JAK2, apresentam risco aumentado de trombose, inclusive anteriormente ao diagnóstico. Nesse caso, o paciente não apresentava qualquer alteração laboratorial sugestiva de NMP, sendo a esplenomegalia atribuída à hipertensão portal. A trombose de veia esplênica, em especial, está associada a uma prevalência de 12 a 70% de positividade para a mutação JAK2 V617F, havendo autores que indiquem sua pesquisa em todos os pacientes. **Conclusão:** A pesquisa da mutação JAK 2 V617F pode ser útil no diagnóstico etiológico e na conduta terapêutica de eventos tromboembólicos em pacientes jovens sem fatores de risco conhecidos e com investigação negativa para trombofilias. Os pacientes com essa mutação devem manter seguimento hematológico, com atenção especial às manifestações clínicas e/ou laboratoriais que possam sugerir NMP.

531 REDUÇÃO DOS SUBTIPOS DE CÉLULAS *NATURAL KILLER* MADURAS E CITOTÓXICAS PODE FAVORECER A LEUCEMOGÊNESE EM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS BCR/ABL1 NEGATIVAS

Bianco TM, Schiavinato JL, Scheucher PS, Rego EM, Figueiredo-Pontes LL

Divisão de Hematologia, Departamento de Clínica Medica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

As Neoplasias Mieloproliferativas BCR/ABL1 negativas (NMP) incluem entidades como Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE) e Mielofibrose Primária (MFP), e originam-se de transformação clonal da célula-tronco hematopoiética por mutações que ativam a via JAK/STAT

de proliferação celular, como mutações da JAK2, calreticulina e MPL. Mecanismos adicionais de regulação da hematopoese por outras células da medula óssea podem contribuir para a manutenção e evolução da doença. As células NK são linfócitos (CD3 $CD56^{+}$) da imunidade inata capazes de eliminar células infectadas ou tumorais, sendo categorizadas como NK $CD56^{Bright}$, que secretam citocinas, e NK $CD56^{Dim}$, que possuem alta capacidade citotóxica. A expressão dos marcadores de maturidade CD11b e CD27 permite classificar as células NK em suas subpopulações funcionais, sendo que as células NK CD27 CD11b e NK $CD27^{+}$ têm um fenótipo imaturo e pouca atividade funcional; e as NK $CD27^{+}CD11b^{+}$ e NK $CD11b^{+}$ têm um fenótipo maduro e são eficientes em eliminar células transformadas. Diante disso, investigamos se uma disfunção das células NK poderia contribuir para o desenvolvimento das NMP. Para tanto, caracterizamos as células NK no sangue periférico de pacientes com NMP quanto à sua maturação e função. Amostras de 26 pacientes com NMP virgens de terapia citorredutora (9 PV, 11 TE e 6 MFP, sendo a mutação JAK2V617F detectada em 50% dos casos) e 15 controles saudáveis foram estudadas. Após a separação de células mononucleares por gradiente de centrifugação de Ficoll-Hypaque, estas foram marcadas com os anticorpos CD45, CD19, CD3, CD56, CD27 e CD11b e levadas ao citômetro de fluxo FACSCanto™II para aquisição. Os dados foram analisados utilizando o programa FlowJo e a verificação estatística realizada nos programas GraphPad Prisma 5.0 e SPSS. A avaliação do perfil de células NK $CD56^{Bright=Dim}$ mostrou que os pacientes com NMP tinham uma redução de 5,5 vezes na quantidade de células NK $CD56^{Dim}$ quando comparados ao grupo saudável ($p < 0,0001$). No estudo do perfil de maturidade das células NK, observamos um aumento significativo da frequência de células imaturas (média: 7,03% *vs* 18,57% $p = 0,006$) e uma diminuição das células maduras (média: 96,01% *vs* 83,04% $p = 0,004$) no sangue periférico dos pacientes com NMP. A análise dos subtipos demonstrou que, quando comparados ao grupo controle, os pacientes apresentaram um aumento da frequência de células NK CD27 CD11b (tolerantes) e uma diminuição de células NK $CD27^{+}CD11b^{+}$. Em resumo, nossos resultados mostraram que os pacientes com NMP possuem uma redução de células NK $CD56^{Dim}$ e aumento de células NK imaturas, resultantes da maior frequência do subtipo NK tolerante e da diminuição de células maduras citotóxicas $CD11b^{+}CD27^{+}$. Até o momento, a caracterização desses subtipos funcionais havia sido demonstrada somente em tumores sólidos. A maior polarização de um perfil de células NK imaturas e a diminuição quantidade de células NK $CD56^{Dim}$ sugerem uma redução do potencial citotóxico das células NK nas NMP, o que pode contribuir para a quebra da vigilância imunológica e favorecer a expansão de células-tronco leucêmicas.

532 DEREGULATION OF MIR-29C IN MESENCHYMAL STROMAL CELLS OF PHILADELPHIA-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Cominal JG[a,b], Cacemiro MC[a], Berzoti-Coelho MG[b], Noronha NC[a,b], Covas DT[b], Pinto-Simões B[b,c], Kolb H[d], Malmegrim KCR[b,c], Castro FA[a]

[a] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Centro de Terapia Celular, Hemocentro de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[c] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[d] *Kolb Consulting, München, Germany*

Polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) constitute the Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms (MPN) and are stem cell-derived clonal diseases characterized by myeloproliferation and apoptosis resistance. MPN pathogenesis has been associated with driving mutations as JAK2V617F and CALR and malignant transformation of bone marrow niche (BMN). Mesenchymal stromal cells are a key element of BMN acting as a hematopoiesis regulator, supporting and maintaining hematopoietic stem cell functions. Functional alterations and cytogenetic abnormalities on MSC of NMP patients have been associated with early senescence of MSC, bone marrow fibrosis and reduction of hematopoiesis support. However, the role of the epigenetic (microRNAs) regulation effect in MSC transformation of NMP has not been reported. **Aims:** To evaluate the expression of microRNAs related to apoptosis and tumorigenesis in MSC of patients with MPN. **Subjects and methods:** Bone marrow MSC were isolated from 9 MPN patients (5 PV, 2 ET and 2 PMF; median age = 60 years; 6 men and 3 women) and 5 healthy donors (median age = 38 years, 3 men and 2 women). MSC were cultured in -MEM medium (1% de penicillin/streptomycin, 1% L-glutamine and 15% FBS) at 37°C with 5% CO_2. Immunophenotype characterization by flow cytometry and differentiation potential was performed. RNAs were extracted using Trizol reagent; the cDNA was synthesized using the High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems™). The miR-16, miR-21, miR-26a, miR-29c, and miR-130b expression analysis was performed using TaqMan MicroRNA Assays, according to the manufacturer's protocol. Results were expressed as relative units of expression (RUE). Data were analyzed by the one-tailed Student's t-test (Prism5, GraphPad Software Inc. CA). Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. **Results:** The miR-29c expression was lower in MSC of NMP patients in comparison to controls ($p = 0.0453$). No statistical difference was observed in the expression of miR-16, miR-21, miR-26a and miR-130b between MPN and controls. **Conclusions:** The predicted targets for miR-29c are BIRC2 and MCL1 pro-tumoral genes, both with anti-apoptosis effects. The lower expression of this microRNA founded in the MSC of MPN patients may indicate that tumor HSC regulates MSC survival and this could be essential for the disease pathogenesis, especially in regards to BMN malignant transformation. Further investigation is necessary in order to better understand whether miR-29c deregulation contributes to MSC alteration. **Acknowledgements:** This work was supported by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) and the São Paulo Research Foundation (FAPESP; grant #2014/04234-9; #2013/08135-2).
Keywords: Mesenchymal stromal cells; Myeloproliferative neosplasms; MicroRNAs; Bone marrow niche.

533 HIPPO PATHWAY GENE EXPRESSION SEEMS TO BE RELATED TO APOPTOSIS RESISTANCE IN ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA

Cacemiro MC, Cominal JG, Berzoti-Coelho MG, Castro FA

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Background: Essential thrombocythemia (ET) is classified as myeloproliferative neoplasms that are hematological disorders characterized by increased cell proliferation and apoptosis decrease that results in the accumulation of mature myeloid cells in the peripheral blood. Here we investigated the correlation between apoptotic gene expression and the Hippo pathway gene expression, which is recognized as a tumor suppressor pathway and participates in cell death, proliferation and differentiation regulation. **Aims:** To evaluate the gene expression of BAD, BAK, BCL-2 and BCL-X_L in ET patients and controls (CTRL) and to correlate with the gene expression of Hippo pathway components MST1/2, SAV1, MOB1B/A, TAZ, LATS1 and LATS2. **Subjects and methods:** The peripheral blood leukocytes were obtained from 35 ET patients (median age = 59 years; 9 men and 26 women) and 60 controls (median age = 56 years; 20 men and 40 women). The RNAs were extracted by Trizol method and the cDNA was synthesized by using High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit. The gene expression was assessed by real time RT-PCR by using the TaqMan Gene Expression assays for Hippo pathway and Sybr Green gene expression assay for apoptotic genes. The results were expressed as relative units of expression (RUE). **Results:** ET patients showed increased gene expression of anti-apoptotic genes BCL-2 ($p < 0.0001$) and BCL-X_L ($p < 0.0001$) and decreased gene expression of pro-apoptotic genes BAD ($p < 0.0001$) and BAK ($P < 0.0001$) compared to CTRL. Concerning Hippo pathway, we observed decreased gene expression of LATS1 ($p = 0.0470$), LATS2 ($p = 0.0159$), MST1 ($p = 0.0250$) and SAV1 ($p < 0.0001$) compared to CTRL. We also observed negative correlation between the pro-apoptotic BAD gene expression and the Hippo pathway gene expression of MST2 ($p = 0.0146$; $r = -0.4092$), MOB1A ($p = 0.0071$; $r = -0.4468$), and MOB1B ($p = 0.0068$; $r = -0.4490$). **Conclusion:** The decrease in expression of the Hippo pathway genes seems to be directly related to the resistance to apoptosis evidenced by the decrease in the expression of pro-apoptotic genes and the increase of anti-apoptotic genes and the direct correlations with the genes of the Hippo pathway. Together, these results indicate that the Hippo pathway appears to contribute to the physiopathology of the negative Philadelphia chromosome myeloproliferative neoplasms.

Keywords: Essential thrombocythemia; Apoptosis; Hippo Pathway.
Funding: Supported by FAPESP (2014/04234-9) and CNPq.

534 QUANTIFICAÇÃO DE MICROMEGACARIÓCITOS CIRCULANTES EM PORTADORES DE TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

Peluso BHB[a,b,c], Nascimento SB[a,b,c], Vianna TAG[a], Silva EFN[a,b,c], Siqueira IVM[a,b,c], Gabriel AHD[b,d], Verícimo MA[a,e], Lusis MKP[b,d], Kang HC[a,f]

[a] *Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[b] *Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[c] *Programa de Pós-graduação de Patologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[d] *Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[e] *Departamento de Imunobiologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[f] *Departamento de Patologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*

A trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa, caracterizada pela hiperproliferação da linhagem megacariocítica na medula, com consequente trombocitose periférica. No entanto, no decorrer da rotina laboratorial, além do marcado número de plaquetas, foram observadas na microscopia células com morfologia compatível com micromegacariócitos (mMK). Os mMK são megacariócitos displásicos, pequenos e com menor lobulação dos núcleos, facilmente confundidos com pequenos linfócitos em uma contagem diferencial rápida. Sua presença é bem estabelecida em síndromes mielodisplásicas e frequentemente documentada em leucemias, mas há poucos relatos na literatura sobre mMK em TE, e não foi encontrada referência sobre sua quantificação por citometria de fluxo. **Objetivo:** Verificar a presença de mMKs e micromegacarioblastos (mMKb) circulantes na TE e sua correlação com características clínico-laboratoriais. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo observacional, transversal e descritivo de pacientes maiores de 18 anos que foram diagnosticados como portadores de TE. Estes foram convidados a participar durante atendimento no serviço de oncologia do HUAP-UFF, no período de junho de 2015 a agosto de 2016. Após o consentimento dos voluntários, as alíquotas de amostras de sangue venoso colhidos em EDTA ou heparina para monitoramento hematológico dos pacientes foram utilizadas para a realização de ensaios de citometria de fluxo. A fim de analisar a população de mMK e mMKb circulantes, as células foram incubadas com os anticorpos monoclonais anti-CD61-FITC, anti-CD41-APC e anti-CD34-PE por 30 minutos a 4ºC. Posteriormente, as hemácias foram lisadas, lavadas com PBS por centrifugação e ressuspendidas em PBS + 1% de SFB para serem analisadas no citômetro de fluxo. **Resultados:** Do total de 53 portadores de TE, 14 tiveram seus prontuários médicos e sangue periférico analisados. Foi observada a presença de células CD41+/CD61+ (mMK) em todos os indivíduos, com uma média de 6,90 ± 5,12%, e de células CD34+/CD41+ (mMKb), com média de 0,15 ± 0,24% da população celular das amostras. Em indivíduos não portadores de TE, estes valores foram de 0,43 ± 0,18% e 0,0±0,0%, respectivamente. Foi determinada uma diferença significativa na identificação de células CD34+, CD41+, CD61+, CD41+/CD61+ e CD34+/CD41+ em sangue periférico desses indivíduos. O evento de hemorragia foi relacionado à maior identificação de células CD41+, CD61+ e CD41+/CD61+. **Discussão:** Nossos resultados demonstram que mMK e mMKb estão presentes na circulação periférica de todos os portadores de TE estudados. Como os controles não apresentaram positividade, observa-se que não se trata de um achado comum. Porém, a sua não identificação em um hemograma de rotina deve-se a pequenas quantidades circulantes. Afinal, um adulto tem em torno de 30% de linfócitos circulantes, e 7% desta população corresponderiam a 1 ou 1,5 célula. **Conclusão:** Os indivíduos portadores de trombocitemia essencial estudados possuem no sangue periférico células CD41+/CD61+ e CD34+/CD41+, ainda que esta última em menor proporção, indicando a presença de mMK e mMKb circulantes. Este achado foi identificado apenas pela técnica de citometria de fluxo, e não em morfologia sugestiva em distensão sanguínea, podendo servir como possível marcador para monitoramento da doença. Porém, novos estudos são necessários para ratificar estes achados.

535 MINIMIZATION AND BUDGET IMPACT ANALYSIS OF TREATMENT FREE REMISSION (TFR) WITH NILOTINIB VERSUS IMATINIB IN 1ST LINE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA UNDER THE PERSPECTIVE OF BRAZILIAN PRIVATE HEALTHCARE SYSTEM

Abdo A[a], Teich V[b], Pepe C[c], Asano E[c], Vivona D[d], Leite V[d], Matsuo AL[d]

[a] *Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Independent Health Economist Consultant*
[c] *Sense Company*
[d] *Novartis Biociências, Brazil*

Objectives: To estimate the economic impact of nilotinib with treatment free remission versus imatinib for 1st line treatment of chronic myeloid leukemia (CML) under the Brazilian private healthcare system perspective. **Materials and methods:** A cost-minimization analysis was developed to simulate the treatment cost of patients with CML over a lifetime period starting with nilotinib or imatinib in first line. The single-arm, phase 2 ENEST freedom trial assessed the potential for treatment-free remission following frontline nilotinib treatment. Treatment free remission was eligible for patients using nilotinib in first-line, who had achieved molecular response of 4.5 log after at least 24 months of treatment and maintained this response during 12 months consolidation phase and treatment was discontinued as planned in study protocol. Efficacy data used to input the economic model is informed in a published randomized controlled clinical trial (ENESTnd trial) that compared Nilotinib versus Imatinib in first line treatment. In this study, 56% of patients achieved 4.5 log molecular response after 6 years of Nilotinib (300 mg BID) treatment. In ENEST freedom study 90% of patients with MR 4.5 log sustained this response during consolidation phase and after stopping. The costs of the disease treatment and BCR-ABL tests were computed for each treatment alternative with an annually discount rate of 5% and lifetime horizon. Drug prices were extracted from CMED list published in June 2018 with tax exemption .A budget impact analysis was also developed according to the number of total eligible CML patients in the private system. **Results:** Considering TFR with Nilotinib, the cost-minimization analysis demonstrated that nilotinib is the most economically attractive drug, with lower cost than imatinib in first line setting considering the possibility of TFR with nilotinib. The average total cost per patient with nilotinib and imatinib over a lifetime period is BRL 1,3M and BRL 1,9M, respectively. Patients using nilotinib and imatinib have an additional BCR-ABL monitoring costs of BRL 19,693 and BRL 18,409, respectively. The number BCR-ABL testing is higher with nilotinib due to the need of molecular testing every 4 weeks in the first year and every 6 weeks in the second year after TFR. In this way, patients using nilotinib in first line have lower cost than imatinib, saving BRL 590,951 per patient over lifetime period.To understand the budget impact of TFR with nilotinib in the private market, we had estimated 2.237 CML patients in first line treatment extrapolating data from public market. We divided into 2 scenarios 1) If all patients started with imatinib and 2) If all patients started with nilotinib. According to our analysis, the private health system could save more than BRL 428M in eight years if all these patients had started with nilotinib. **Discussion [CP1]:** The ENESTnd trial clearly demonstrated that more patients achieved MR 4.5 log molecular response with nilotinib than imatinib, and this response is a requirement for TFR candidates. Besides all patients benefits, TFR with Nilotinib could save resources from private health system to allocate in other disease areas. **Conclusion:** Nilotinib is the dominant therapeutic option, with higher efficacy and lower costs versus imatinib for the treatment of newly diagnosed CML patients under Brazilian private perspective.

MIELOMA MÚLTIPLO

536 INVESTIGAÇÃO DA CITOTOXICIDADE E DOS PRINCIPAIS MECANISMOS DE MORTE CELULAR DE UMA ORTO-QUINONA NATURAL EM CÉLULAS DE LINHAGEM DE MIELOMA MÚLTIPLO

Walter LO[a], Santos-Pirath IM[a], Maioral MF[a], Campbell S[b], Gallimore W[b], Falkenberg MB[a], Santos-Silva MC[a]

[a] *Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *The University of the West Indies Mona Campus, St Andrew, Jamaica*

Objetivos: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia de células plasmocitárias incurável que representa cerca de 1,8% de todos os casos de câncer. A heterogeneidade genética da doença resulta em falhas terapêuticas e aponta a necessidade da pesquisa de novos fármacos para o seu tratamento. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar o efeito citotóxico de uma orto-quinona (Ja2) isolada da alga parda *Stypopodium zonale* sobre células de linhagem de MM (MM1.s). **Materiais e métodos:** Para a avaliação do efeito citotóxico do Ja2 foram realizadas curvas de concentração e tempo resposta nas células de linhagem de MM, MM.1S, pelo método do MTT. Para isso, as células foram incubadas com o composto (0,5-25 M) por 24, 48 e 72 h, e a concentração inibitória 50% (CI_{50}) foi determinada por regressão linear. Células incubadas sem o composto e incubadas apenas com DMSO (veículo) foram utilizadas como controle. A citotoxicidade do composto sobre células não neoplásicas foi avaliada em células mononucleadas (CM) de indivíduos saudáveis. O tipo de morte celular foi determinado por microscopia de fluorescência com brometo de etídio e laranja de acridina (BE/LA) e por citometria de fluxo (CF) pelo método da anexina-V. Também foi avaliado o efeito do Ja2 no potencial mitocondrial das células MM1.s por CF. Os resultados foram expressos como média±erro padrão da média. **Resultados:** O Ja2 causou citotoxicidade para as células MM1.s dependendo do tempo e da concentração, com as seguintes $CI_{50:}$5,38 ± 0,38 M (24 h), 2,49 ± 0,44 M (48 h) e 2,55 ± 0,53 M (72 h). O solvente DMSO não apresentou citotoxicidade significativa em relação ao grupo controle negativo, contendo apenas células sem tratamento. A CI_{50}encontrada em CM de indivíduos saudáveis foi de 12,19 ± 0,41 M (24 h). Após o tratamento das células MM1.s com o composto na sua CI_{50} de 24 h, foram observadas características morfológicas sugestivas de morte celular por apoptose em microscopia de fluorescência com BE/LA. No entanto, não houve aumento significativo na externalização de resíduos de fosfatidilserina (PS) pelo método da anexina-V. Após 24 h de incubação com o Ja2, foi observada uma redução de 35,5 ± 5,5% no percentual de células com o potencial mitocondrial intacto. **Discussão:** A orto-quinona Ja2 reduziu a viabilidade celular das células MM1.s de forma dependente ao tempo e concentração, e sua citotoxicidade em CM de indivíduos saudáveis foi cerca de 2,3 vezes menor que as encontradas em células de linhagem de MM. Apesar do Ja2 induzir morte celular com características sugestivas de apoptose na avaliação por microscopia de fluorescência, o método da anexina-V não demonstrou sinais de apoptose. Assim, mais estudos serão necessários para esclarecer o tipo de morte celular envolvido na citotoxicidade de Ja2 em células de MM. No entanto, a redução da porcentagem de células MM1.s com o potencial mitocondrial intacto após a incubação com o Ja2 sugere o envolvimento dessa organela na morte celular causada pelo composto. **Conclusão:** Os resultados obtidos sugerem que o Ja2 é um bom candidato para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do MM. Porém, mais estudos serão necessários para elucidar os seus mecanismos de morte celular.

537 MIELOMA MÚLTIPLO EM REMISSÃO PÓS-TRANSPLANTE AUTÓLOGO, RECIDIVADO INICIALMENTE EM TESTÍCULO

Silva FDNC[a], Paulo IML[b], Teles ML[b], Rassi AB[c], Vilela VAL[c], Arruda MM[a,b,c]

[a] *Hospital Regional do Gama da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (HRG/SES-DF), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC), Brasília, DF, Brasil*
[c] *Hospital Sírio-Libanês - Centro de Oncologia, Unidade Brasília, Brasília, DF, Brasil*

Objetivo: Relatar um caso de mieloma múltiplo (MM) tratado com quimioterapia e transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogas, que evoluiu em remissão completa e recaiu após 15 meses, apresentando inicialmente massa testicular isolada. **Resultados/Relato de caso:** Homem, 75 anos, previamente hipertenso, sem outras comorbidades, recebeu diagnóstico de MM IgG/Kappa estádio Durie-Salmon IIIA (doença óssea extensa), ISS 1, cariótipo normal, 14% de plasmócitos na medula em março de 2014. Submetido à quimioterapia protocolo Ciclofosfamida + Bortezomib + Dexametasona até agosto de 2014, coletou TCTH autólogas e foi transplantado pós-condicionamento com Melfalano 200 em setembro de 2014. Evoluiu com desaparecimento do pico monoclonal à imunofixação sérica e de cadeias leves livres séricas normais, com relação K/L normal – critério de remissão completa "stringent" – e assim permaneceu até dezembro de 2015 (15 meses pós-TCTH). No mês seguinte, passou a referir aumento escrotal doloroso. Exame físico mostrava aumento testicular considerável, imagem ecográfica compatível com neoplasia testicular, foi submetido a orquiectomia. Avaliação histopatológica: tumoração mal delimitada de 8 x 6 x 5 cm em testículo comprometendo tecidos moles peritesticulares, epidídimo e porção inicial do ducto deferente, formada por células plasmocitoides positivas para CD138, com restrição de cadeia leve Kappa, compatível com plasmocitoma de testículo. Em fevereiro de 2016, evoluiu com anemia, hipercalcemia e lesões osteoblásticas/líticas acometendo todos os corpos vertebrais, sacro, ísquio, púbis, acetábulos e cabeças femorais. Submetido a quimioterapia com Bortezomib + Melfalano + Prednisona + Talidomida e radioterapia no testículo remanescente, com melhor resposta sistêmica remissão parcial. Até maio de 2018, comportou-se de forma recidivante/refratária a múltiplos esquemas (inclusive associações contendo Daratumumab e Carfilzomib), vindo a óbito em junho de 2018 por insuficiência renal e choque séptico. **Discussão/Conclusão:** Plasmocitomas extramedulares (PEM) são neoplasias plasmocitárias infiltrando tecidos fora da medula óssea, sendo acometidos mais frequentemente os tratos gastrointestinal e respiratório. PEM testiculares comprazem 0,6-2,7% dos PEM, mesmo num contexto de MM e, em relação às massas testiculares, espera-se encontrar PEM em menos de 0,1% das vezes. Até maio de 2018 havia descrição de apenas 8 casos de recaída de MM em testículo pós-TCTH publicados em periódicos indexados ao PubMed. Como nos últimos anos surgiram múltiplas drogas e protocolos de químio/imunoterapia para o tratamento de discrasias plasmocitárias, é difícil estabelecer história natural, prognóstico e tratamento ótimo neste contexto, haja vista sua raridade. Pela barreira hemato-testicular, espera-se que drogas como Bortezomib possam ter dificuldade de atingir níveis adequados nos testículos. Lenalidomida se distribui bem no sêmen e pode ser uma alternativa como droga adjuvante no tratamento da recaída testicular. Ainda assim, até o momento, o que se nota é prognóstico reservado, com rápido acometimento sistêmico e respostas cada vez mais precárias a vários tratamentos.

538 PERFIL GENÔMICO DE CÉLULAS-TRONCO DE MEDULA ÓSSEA EM PORTADORES DE MIELOMA MÚLTIPLO: IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS VIAS ASSOCIADAS A SOBREVIDA E ÓBITO

Takakura ET[a], Martins LNGF[b], Binato R[c], Abdelhay ESFW[c], Barbosa DS[d], Panis C[a]

[a] *Laboratório de Biologia de Tumores, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil*
[b] *Unidade de Transplante de Medula Óssea, Hospital Universitário de Londrina, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil*
[c] *Laboratório de Células-tronco, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[d] *Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil*

Objetivos: O objetivo deste estudo foi caracterizar o perfil genômico e de citocinas das células-tronco de pacientes portadores de mieloma múltiplo e sua relação com a evolução clínica dos pacientes pós-transplante. **Material e métodos:** Analisou-se o produto de leucoaférese de 50 pacientes portadores de mieloma múltiplo elegíveis para transplante autólogo de medula óssea, submetidos a leucoaférese de grande volume através da mobilização das células-tronco hematopoiéticas com G-CSF exclusivamente e referenciados para Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Universitário de Londrina/Universidade Estadual de Londrina. A amostra foi obtida após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido, e as células-tronco hematopoiéticas obtidas na leucoaférese foram congeladas com dimetilssulfóxido e criopreservadas em freezer a -86°C. Para análise, as amostras foram divididas em 2 grupos de comparação – pacientes vivos *vs* pacientes que foram a óbito no momento das análises. O RNA total das amostras foi obtido utilizando-se o RNeasy Mini Kit (Qiagen, CA, EUA), e processado e analisado pelo sistema GeneChip Exon Humano 1,0 ST Array (Affymetrix, CA, EUA). Os dados

foram analisados com o software Partek®(http://www.partek.com) e pelo programa Metacore através do portal Genego (Thomson Reuters). **Resultados:** Um total de 336 genes estavam diferencialmente expressos entre os pacientes vivos e os que foram a óbito. As principais vias identificadas foram processos de neuroimunomodulação, inflamação e sinalização de interferon alfa (IFN-α). A análise bioinformática revelou ainda expressão downregulada de processos relacionados à sinalização nicotínica e na progressão do ciclo celular nos pacientes que foram a óbito. **Discussão:** A sinalização nicotínica é capaz de aumentar a quantidade de espécies reativas de oxigênio e os níveis das proteínas como GPX1 e SOD2, o que propicia a ocorrência de estresse oxidativo sistêmico. Além disso, observou-se a superexpressão da sinalização pelo receptor de IL-6, o que favorece a ativação de macrófagoss, a transição epiteliomesenquimal e os processos como sobrevivência, proliferação e migração celular que possibilitam invasão e metástase. Os receptores nicotínicos ainda são pouco discutidos na literatura em mieloma múltiplo, assim como a via dos interferons alfa (IFNs). O IFN-α provoca várias respostas de ativação celular que podem estar associadas à atividade antitumoral em algumas malignidades. Os dados mostram ainda expressão downregulada do gene do IFN-α (8 vezes) nos pacientes que foram a óbito, e superexpressão dos genes NFkB, STAT3 e ERK. **Conclusão:** Nossos achados sugerem que as principais vias reguladas negativamente e relacionadas a óbito de pacientes portadores de mieloma múltiplo estão ligadas aos processos de neuroimunomodulação e sinalização do IFN-α.

539 IMPORTÂNCIA DO GENE WEE1 E EFEITOS DA SUA INIBIÇÃO NA SOBREVIDA DE CÉLULAS-TRONCO TUMORAIS DE MIELOMA MÚLTIPLO

Dantas RSSB, Dantonio PM, Guimarães T, Oliveira MB, Alves VLF, Eugênio AIP, Sandes AF, Teixeira D, Basso AS, Colleoni GWB, Fernando RC

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: O mieloma múltiplo (MM) é caracterizado pela infiltração de plasmócitos tumorais na medula óssea (MO), síntese e secreção de imunoglobulinas monoclonais e dano tecidual. A presença de células-tronco tumorais (CSCs) é apontada como a causa predominante na resistência a terapia e recidivas em câncer, sendo assunto ainda pouco explorado em MM. Em estudos anteriores do nosso grupo, as células-tronco tumorais do MM (MM-CSCs) foram isoladas com base na expressão dos marcadores CD138, CD34, CD19 e ALDH1. Após a análise da expressão de genes de *stemness* por PCR array, 82% dos genes apresentaram expressão diferencial entre MM-CSCs e plasmócitos tumorais em amostras de pacientes, figurando uma alternativa a ser explorada no tratamento de MM para a erradicação dessas células resistentes à terapia convencional. Entre eles, o gene WEE1, que é responsável pelo reparo de DNA na fase G2 do ciclo celular, foi identificado como hiperexpresso em MM-CSCs em relação a plasmócitos tumorais; com isso, nossos resultados sugerem a molécula WEE1 como possível alvo terapêutico que pode ser explorado no MM. Baseados nesses dados, os objetivos do estudo foram: identificar a presença de possíveis MM-CSCs em linhagens de MM, avaliar a expressão do gene WEE1 nessas células e o efeito da inibição desse gene na viabilidade celular. **Material e métodos:** As linhagens celulares de MM foram submetidas a sorting por citometria de fluxo para identificar MM-CSCs (CD138-/CD19+/CD34+/ALDH1+) e cultura em soft ágar para avaliar a formação de microesferas. A expressão de WEE1 foi avaliada pela fórmula -2^{Ct}. Após o tratamento com o inibidor de WEE1 (MK-1775), a análise de viabilidade celular foi realizada através do teste funcional MTT e a apoptose precoce foi avaliada pelo marcador Anexina V. **Resultados:** Identificamos a presença de MM-CSCs (CD138-/CD34+/ALDH1+), sendo CD19 negativo em quatro linhagens selvagens de MM, e a formação de microesferas em soft ágar utilizando RPMI-8226 e U266. Todas as linhagens de MM apresentaram expressão de WEE1 por qPCR. As linhagens celulares RPMI e U266 mostraram 50% de redução na viabilidade celular após 24 horas de incubação com MK1775, nas concentrações de 5uM e 20 uM, respectivamente. O tratamento das linhagens RPMI-8226 e U266 com bortezomibe, MK-1775 e bortezomibe seguido de MK-1775 (tratamento sequencial) demonstrou respectivamente 28,27%, 32,48% e 50,50% de apoptose precoce (anexina V) na linhagem RPMI-8226 ($p < 0,001$) e, respectivamente, 16,15, 23,30 e 38,25% de apoptose precoce (anexina V) na linhagem U266 ($p < 0,001$). A terapia com MK-115 aboliu a formação de microesferas em soft ágar na linhagem U266, independentemente da presença do bortezomibe. **Conclusão:** A combinação sequencial das drogas bortezomibe e MK-1775 induziu apoptose precoce na linhagens celulares RPMI-8226 e U266 de forma mais eficiente do que o uso das drogas isoladas, e a formação de microesferas só ocorreu na ausência das drogas, evidenciando potencial da inibição de proliferação de MM-CSCs.

Aprovação ética: CEP 0739/2018.

540 REAÇÕES ADVERSAS GRAVES RELACIONADAS AO USO DE CARFILZOMIB: RELATO DE DOIS CASOS

Queiroz VC, Bigonha JG, Vicari P, Figueiredo VLP

Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual (HSPE) do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Carfilzomib é um inibidor seletivo do proteassoma, aprovado pelo FDA em 2012 para o tratamento de MM refratário ou recidivado. São descritas reações adversas graves (RAG) associadas a esta droga, principalmente toxicidade cardíaca. **Objetivos:** Descrever dois casos com RAG associadas ao uso de Carfilzomib. Caso 1: Paciente de 65 anos foi diagnosticada com Mieloma Múltiplo (MM) e fratura patológica de úmero E em setembro de 2012. Tratada em outro serviço com protocolo contendo bortezomibe e cirurgia de fixação do úmero E, seguida de radioterapia local. Em janeiro de 2013, recebeu consolidação com transplante de célula-tronco autóloga (TCTA) e manutenção com talidomida durante 1 ano. Em dezembro de 2014, apresentou plasmocitoma de úmero D, sendo tratada somente com radioterapia local. Em outubro de 2016 houve progressão do plasmocitoma D, sem sinais de progressão sistêmica. Novamente foi tratada com radioterapia local e 6 ciclos do protocolo de quimioterapia VCD (velcade/ciclofosfamida/dexametasona), sem resposta. Optou-se então pela terapia com carfilzomibe/dexametasona. No início do terceiro ciclo, durante as primeiras 24 horas da infusão do carfizomib, apresentou tremores, 1 episódio de febre, hipotensão e insuficiência renal (Cr 1,7-3,5 mg/dL), com hemoculturas negativas e sem outros sinais de infecção. Após suspensão do carfilzomib, evoluiu com normalização da pressão arterial e reversão gradativa da função renal, sem necessidade de diálise. Caso 2: Paciente de 50 anos foi diagnosticada com MM IgG ISS III em setembro de 2012. Recebeu inicialmente tratamento com o protocolo VCD, seguido por TCTA em outubro de 2013, tendo resposta parcial muito boa. Em 2015 apresentou sinais de progressão de doença e foi tratada com talidomida/dexametasona, seguida por um segundo TCTA. Em dezembro de 2017 apresentou novamente sinais de progressão de doença e optou-se pelo tratamento com carfilzomibe/dexametasona. Na segunda semana do protocolo, evoluiu com insuficiência respiratória aguda, hipertensão arterial, queda da contagem plaquetária de 35.000/mm^3 para 18.000/mm^3. Foram introduzidos antibioticoterapia empírica e suporte respiratório. Na cânula de entubação orotraqueal havia grande quantidade de sangue, e foi citada a hipótese de hemorragia pulmonar. Permaneceu internada na UTI durante aproximadamente duas semanas e apresentou recuperação clínica satisfatória. **Discussão:** As principais RAG relacionadas ao carfilzomib são as cardiológicas. Aproximadamente 5% dos pacientes desenvolvem falência cardíaca sintomática. Nós descrevemos RAG em dois dos nossos paciente: flu-like sintomas com hipotensão grave e injúria renal e outro com toxicidade pulmonar grave. A relação temporal entre a administração do carfilzomib e o desenvolvimento dos sintomas e a exclusão de outras possíveis etiologias, levou-nos acreditar ser toxicidade da droga. Flu-like sintomas é uma manifestação comum, geralmente ocorre na primeira dose e é prevenida com a administração de dexametasona antes da infusão do carfilzomib. No caso do nosso paciente, a reação foi considerada grave. Síndrome do desconforto respiratório agudo e hemorragia pulmonar são descritas, mas são consideradas complicações incomuns. **Conclusão:** Nos últimos anos, vêm surgindo várias drogas eficazes no tratamento do MM. O reconhecimeto dos seus efeitos colaterais possibilita instituir a terapia rápida e correta, além de avaliar o perfil de risco do paciente para as reações.

541 ONCE-WEEKLY VS TWICE-WEEKLY CARFILZOMIB DOSING PLUS DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): RESULTS OF THE RANDOMIZED PHASE 3 STUDY A.R.R.O.W.

Mateos M[a], Moreau P[2], Berenson JR[c], Weisel K[d], Lazzaro A[e], Song K[f], Dimopoulos MA[g], Huang M[h], Zahlten-Kumeli A[h], Stewart KA[i]

[a] *Hematology, Hospital Clinico Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca, Spain*
[b] *Hematology Department, University of Nantes, Nantes, France*
[c] *Institute for Myeloma and Bone Cancer Research, West Hollywood, USA*
[d] *Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany*
[e] *Department of Clinical Oncology and Hematology, Division of Hematology and Bone Marrow Transplant Center, Hospital Gulielmo da Saliceto, Piacenza, Italy*
[f] *Leukemia/Bone Marrow Transplant Program of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada*
[g] *National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*
[h] *Amgen Inc., Thousand Oaks, USA*
[I] *Division of Hematology/Oncology, Mayo Clinic, Scottsdale, USA*

Background: Twice-weekly carfilzomib (K) at 20/27 mg/m^2 is approved for the treatment of RRMM. To develop a more convenient K regimen, once-weekly K plus dexamethasone (d) was assessed in the phase 1/2 CHAMPION-1 study, establishing a maximum tolerated dose of K 20/70 mg/m^2 for RRMM patients. **Aims:** To present results from the pre-planned interim analysis of the phase 3 study ARROW comparing Kd once-weekly at 20/70 mg/m^2 (once-weekly group) vs. twice-weekly at 20/27 mg/m^2 (twice-weekly group). **Methods:** Patients with 2 to 3 prior therapies and prior exposure to protease inhibitor and immunomodulatory agent were eligible. Patients were randomized 1: 1 to receive either once- or twice-weekly K plus d. The once-weekly group received K (30-min IV) on days (D) 1, 8, and 15 of all cycles (20 mg/m^2 on D1 [cycle 1], 70 mg/m^2 thereafter). The twice-weekly group received K (10-min IV) on D1, 2, 8, 9, 15, and 16 (20 mg/m^2 on D1 and 2 during cycle 1 and 27 mg/m^2 thereafter). All patients received dexamethasone at 40 mg on D1, 8, 15 (all cycles), and 22 (cycle 1 – 9 only). Treatment was given in 28-day cycles until disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint was progression-free survival (PFS). Secondary endpoints were overall response rate (ORR), overall survival, safety, and pharmacokinetics. **Results:** Baseline characteristics were generally balanced. Median PFS (11- vs. twice-weekly) was 11.2 months vs. 7.6 months (hazard ratio = 0.69; 1-sided p = 0.0014). ORR (once- vs. twice-weekly) was 62.9% vs. 40.8% (p < 0.0001); 7.1% vs. 1.7% had a complete response or better. Grade 3 adverse events (AEs) occurred in 67.6% (once-weekly) and 61.7% (twice-weekly). Treatment-related grade 5 AEs occurred in 5 patients (2.1%) (once-weekly) and 2 patients (0.9%) (twice-weekly). The incidence of grade 3 hypertension and cardiac failure (once- vs. twice-weekly) was 5.9% vs. 5.5% and 2.9% vs. 4.3%, respectively. **Conclusion/Summary:** Once-weekly Kd at 20/70 mg/m^2 significantly improved PFS and ORR vs. twice-weekly Kd at 20/27 mg/m^2. The incidence of AEs was comparable between groups. No new safety risks were found in the once-weekly group. Overall, once-weekly Kd showed a favorable benefit-risk profile with a convenient dosing regimen vs. twice-weekly Kd.

Funding: This study was supported by Amgen, Inc.

542 OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS POST-TRANSPLANT: STUDY RESULTS FROM TWO PHASE 3 TRIALS, ASPIRE AND ENDEAVOR

Goldschmidt H[a], Mateos M[b], Siegel D[c], Abonour R[d], Ludwig H[e], Obreja M[f], Iskander KS[f], Hari P[g]

[a] *University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany*
[b] *Hematology Service, University Hospital Salamanca, Salamanca, Spain*
[c] *John Theurer Cancer Center, Hackensack University Medical Center, Hackensack, USA*
[d] *Indiana Cancer Pavilion, Indianapolis, USA*
[e] *Department of Medicine, Wilhelminen Cancer Research Institute, Wilhelminenspital, Vienna, Austria*
[f] *Amgen Inc., Thousand Oaks, USA*
[g] *Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA*

Background: In the phase 3 ASPIRE (carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone [KRd] vs. lenalidomide-dexamethasone [Rd]) and ENDEAVOR (carfilzomib-dexamethasone [Kd56] vs bortezomib-dexamethasone [Vd]) trials, carfilzomib-based regimens demonstrated superior overall survival (OS) versus standard therapies in relapsed/refractory multiple myeloma. **Aims:** In this subgroup ad hoc analysis of ASPIRE and ENDEAVOR, OS was evaluated based on prior autologous stem cell transplant (ASCT) status. **Methods:** OS was summarized using the Kaplan-Meier method. **Results:** Of the patients with prior ASCT in ASPIRE (n = 446) and ENDEAVOR (n = 538), baseline patient and disease characteristics were generally balanced between treatment groups. In ASPIRE, patients with prior ASCT treated with KRd had an 11.4-month improvement in median OS. For those with first relapse after ASCT, an 18.6-month improvement in median OS [57 vs. 39 months; hazard ratio = 0.71 (0.48, 1.0)] was observed. The median OS (95% confidence interval) was 52 [46 months for KRd versus 41 (31, 48) months for Rd] in patients with prior ASCT, and 68% versus 52%, respectively, of patients with first relapse experienced 3-year OS. In ENDEAVOR, the consistent OS benefit was observed for Kd56 versus Vd across ASCT subgroups; the benefit was more evident in the prior ASCT subgroups. Median OS (95% CI) in the prior ASCT subgroup was 51 [40, not estimable (NE)] months for Kd56 versus 37 (25, NE) months for Vd, and 64% versus 57%, respectively, of patients with first relapse achieved 3-year OS. In the updated safety analysis, adverse events were comparable between patients with and without prior ASCT and were consistent with previous reports (Hari et al. Leukemia 2017). **Summary/Conclusion:** These results suggest that carfilzomib-based regimens led to clinically meaningful improvements in survival for patients who had received prior ASCT. For patients who were treated at first relapse, more differences were observed for KRd versus Rd after ASCT and Kd56 versus Vd for transplant-ineligible patients.

Funding: This study was supported by Amgen, Inc.

543 MIELOMA MÚLTIPLO ASSOCIADO A PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR INTESTINAL, PERITONEAL E VESICAL

Olcese APD, Nogueira DS, Queiroz VC, Vicari P, Carreiro VP, Vargas APML, Figueiredo VLP

Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público do Estado de São Paulo, Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O plasmocitoma extramedular é uma doença maligna das células plasmáticas, que juntamente com o plasmocitoma solitário ósseo soma menos de 10% desta patologia localizada, que tem o Mieloma Múltiplo (MM) como principal diagnóstico. A localização mais comum dos plasmocitomas extramedulares solitários (SEPs) é em cabeça e pescoço, especialmente no trato respiratório superior, seguida de trato gastrointestinal, sendo ainda uma apresentação incomum. Outros locais mais raros incluem sistema nervoso central, tireoide, testículo, glândulas parótidas e bexiga urinária. **Objetivo:** Descrever um caso raro de MM associado a plasmocitoma de sítio raro com evolução desfavorável. **Relato de caso:** Paciente masculino, 69 anos, hipertenso, diabético e portador de hiperplasia prostática benigna, compareceu ao Serviço de Emergência do Hospital Servidor Público Estadual referindo dor e distensão abdominal associados a icterícia. Os exames de entrada evidenciavam: DHL 408U/L; BT/BD 1,14/ 0,48 mg/dL; Cr 1,0mg/dL; Ur 50mg/dL; GGT 1545 U/L; FA 575 U/L; TGP 50 U/L; TGO 74 U/L; Beta-2-microglobulina 4815,0 ng/mL; Imunoglobulina (Ig) M 9,0mg/dL; IgG 6602,0 mg/dL; IgA < 41 mg/dL; Proteínas Totais 9,7 g/dL; Albumina 2,9 g/dL; Gama Globulina 5,0 g/dL; Presença de Banda Monoclonal na região Gama de 3,4 g/dL. Na tomografia de abdome observou-se espessamento parietal de aspecto nodulariforme difuso das alças intestinais, notadamente no delgado, ileocecal e cólon ascendente e dilatação das vias biliares intra e extra-hepáticas atribuível a obstrução por linfonodomegalia peri-hilar de até 3,3 cm. O anatomopatológico da biópsia de omento foi compatível com plasmocitoma, e a imunofenotipagem constatou neoplasia com imunofenótipo plasmocitário clonal com restrição de cadeia leve de imunoglobulina lambda, CD138 + difusamente e Ki 67 = 90%. Diante do diagnóstico de MM iniciou protocolo Cybord, evoluindo com abdome agudo obstrutivo em vigência de quimioterapia e necessidade de diálise intermitente por síndrome de lise tumoral. Posteriormente, em tomografia de abdome foi observada lesão vegetante vesical, sendo realizada cistoscopia e biópsia, compatível com

plasmocitoma. Devido à refratariade ao tratamento, optou-se por esquema de resgate ao qual paciente não respondeu e evoluiu com franca progressão de doença, apresentando múltiplos implantes nodulares em abdome, massas peritoneais e em parede abdominal. **Discussão:** O plasmocitoma da bexiga é extremamente raro, com apenas 22 casos descritos na literatura; 8 deles associados ao diagnóstico de MM, e 5 à linfadenopatia na apresentação. Um caso ocorreu em um receptor de transplante renal, e o mais recente foi associado a um carcinoma de células transicionais de alto grau da bexiga. No presente relato, o quadro foi aberto com linfadenopatia obstrutiva associada a MM. **Conclusão:** Estas apresentações raras podem apresentar dificuldades no diagnóstico, devendo ser sempre considerado o diagnóstico diferencial com neoplasias secundárias. Destacamos a falta de dados de valor prognóstico isolado no plasmocitoma de localização atípica que predizem o desfecho da doença, bem como a resposta a possíveis tratamentos complementares como cirurgia ou radioterapia.

544 A GLOBAL TREATMENT STANDARD IN MULTIPLE MYELOMA (MM) REMAINS ELUSIVE DESPITE ADVANCES IN CARE OVER 15 YEARS: FIRST RESULTS FROM INSIGHT MM, THE LARGEST GLOBAL PROSPECTIVE OBSERVATIONAL MM STUDY

Hungria V[a], Boccadoro M[b], Usmani SZ[c], Chari A[d], Rifkin RM[e], Abonour R[f], Berdeja J[g], Cook G[h], Costello C[i], Goldschmidt H[j], Hajek R[k], Lee HC[l], Leleu X[m], Omel J[n], Spencer A[o], Thompson MA[p], Vela-Ojeda J[q], Zonder JA[r], Puig N[s], Aguarón A[t], Davies FE[u], Demers B[v], Ren K[v], Yu S[x], Skacel T[v,w], Stull DM[v], Terpos E[y]

[a] *Clínica São Germano, São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Turin, Italy*
[c] *Levine Cancer Institute, Charlotte, USA*
[d] *Mount Sinai School of Medicine, New York, USA*
[e] *US Oncology Research/Rocky Mountain Cancer Centers, Denver, USA*
[f] *Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA*
[g] *Sarah Cannon Research Institute, Nashville, USA*
[h] *University of Leeds, Leeds, United Kingdom*
[i] *Moores Cancer Center, University of California San Diego, La Jolla, USA*
[j] *University Clinic of Heidelberg, Heidelberg, Germany*
[k] *University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic*
[l] *The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, USA*
[m] *CHU Poitiers and Inserm CIC 1402, Poitiers, France*
[n] *The Central Nebraska Myeloma Support Group, Grand Island, USA*
[o] *The Alfred Hospital/MONASH University/Australian Centre for Blood Diseases, Melbourne, Australia*
[p] *Aurora Cancer Center, Aurora Health Care, Milwaukee, USA*
[q] *La Raza Medical Center, IMSS, México City, Mexico*
[r] *Karmanos Cancer Institute Wayne State University School of Medicine, Detroit, USA*
[s] *IBSAL, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain*
[t] *Myeloma Patients Europe (MPE), Brussels, Belgium*
[u] *University of Arkansas for Medical Sciences (UAMS), Little Rock, USA*
[v] *Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, USA, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited*
[x] *Takeda Development Center Americas, Inc., Deerfield, USA, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited*
[w] *Department of Hematology, Charles University General Hospital, Prague, Czech Republic*
[y] *National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece*

Background: Recent therapeutic advances have resulted in improved outcomes for MM patients (pts). However, in worldwide routine clinical practice there is no standard of therapy for newly diagnosed or relapsed/refractory MM (NDMM/RRMM). Shorter treatment durations, progression-free and overall survival have been reported in real-world settings vs. controlled clinical trials. Understanding the global availability and effectiveness of treatment regimens is critical. **Methods:** INSIGHT MM (NCT02761187), the largest global, prospective, observational MM study to date, aims to understand disease and patient characteristics at presentation and relapse, treatment and clinical outcomes, and the association of treatment with tolerability, effectiveness, quality of life, and healthcare resource utilization. Over 4,000 adults with NDMM/RRMM (1 – 3 prior therapies) are being enrolled from 15 countries in Europe (EU), the United States (US), Latin America (LA) and Asia, and followed prospectively for 5 years. This prespecified first interim analysis focused on global and regional treatment patterns. **Results:** At data cut-off, 1,000 (535 NDMM, 465 RRMM) pts had been enrolled in 13 countries; 476 (48%) were from the EU (8 countries), 337 (34%) from the US, 94 (9%) from Taiwan, 93 (9%) from LA (3 countries); 77% White/Caucasian, 11% Asian, 8% Black/African American. RRMM pts had received a median of 2 prior therapies. Median age was 63 (range 32 – 89) and 67 (36 – 94) years for NDMM and RRMM pts; 13% and 20% were aged > 75 years (19%/15%/11%/10% in EU/US/Taiwan/LA); 35%/38% of NDMM/RRMM pts had Charlson Comorbidity Index scores 1; 36%/45% of RRMM pts had received prior SCT in 1st line/any line of therapy; 60% were treated at academic centers (96%/83%/29%/24% in Taiwan/EU/US/LA); 85% were treated outside of clinical trials; 29% were diagnosed unexpectedly during blood tests/radiological exams. Other common reasons for pts seeking care were bone pain (34%), weakness/fatigue/anemia (13%), and kidney problems (6%); this breakdown was similar in academic and community centers. In RRMM pts, time to relapse decreased with each subsequent line of therapy (median time to relapse during 1st/2nd/3rd line therapy was 23.4/16.6/10.3 months). At start of treatment, 31% (NDMM) and 63% (RRMM) of physicians selected a treat-to-progression regimen. Among commonly administered regimens, triplets dominated over doublets (52% vs. 24%) for NDMM pts; bortezomib was most commonly used (65%). For RRMM pts, doublets were more common than triplets (47% vs. 39%); lenalidomide-based therapy was preferred at relapse (40%). Fifty percent of pts who received a proteasome inhibitor (PI) at 1st line received a PI-based regimen again at 2nd line; 32% of pts who received an immunomodulatory drug at 1st line received one again at 2nd line. **Conclusions:** There is no global treatment standard in NDMM/RRMM; marked regional differences exist, potentially due to differences in drug/trial availability and treatment patterns at academic vs. community centers. Our data confirm PIs and immunomodulatory drugs as backbones of MM therapy, with bortezomib- and lenalidomide-based regimens dominating the NDMM and RRMM settings, respectively. Newgeneration agents and drugs with new mechanisms of action are used less frequently and mostly in later lines of therapy. The study was funded by Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

545 O IMPACTO DE NOVAS TERAPIAS NO TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Martinolli TSR[a], Rodrigues ALM[a], Nascimento DMD[a], Sato EC[a], Moreira FP[a], Gadelha MSM[a], Sampaio PCM[b], Lira YG[a]

[a] *Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil*
[b] *Centro de Terapia Oncológica (CTO), Petrópolis, RJ, Brasil*

Objetivo: Demonstrar a importância de novas terapias no avanço do tratamento de mieloma múltiplo e seu impacto no quadro clínico. **Método:** Trata-se de um relato de caso de paciente diagnosticado com Mieloma Múltiplo, atendido em um centro de tratamento oncológico em Belém do Pará. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 60 anos, iniciou quadro de dor óssea intensa em coluna torácica, em setembro de 2010. No rastreamento, foi observado insuficiência renal, anemia e lesões ósseas. Realizou-se biópsia óssea compatível com mieloma múltiplo IIIB em fevereiro de 2011. A conduta inicial foi a associação de dexametasona, bortezomibe e ácido zoledrônico no período de março de 2011 até agosto de 2017, com melhora das dores ósseas. Durante esse tempo, paciente realizou dois transplantes de medula óssea autólogo, o primeiro em setembro de 2011 e o segundo em abril de 2015. Contudo, evoluiu com progressão da doença em junho de 2016, sem benefício de novo transplante. Devido à toxicidade da quimioterapia e de infeções recorrentes, optou-se pelo protocolo com daratumumabe, carfilzomib e dexametazona em agosto de 2017. Atualmente, paciente segue tratamento no décimo ciclo deste protocolo, com estadiamento IIA, melhora das comorbidades e pouca reação de toxicidade. **Discussão:** Mieloma Múltiplo (MM) permanece sendo um câncer incurável das células plasmáticas da medula óssea, uma vez que, por meio de uma série de alterações genéticas mutacionais, a célula plasmática clonal evolui e, eventualmente, a maioria dos pacientes se tornará resistente ao tratamento. No entanto, a sobrevida global de pacientes com MM aumentou bastante na última década. Isso se deve, em parte, ao uso de drogas que

diferem da quimioterapia tradicional em seus mecanismos exclusivos de ação, os quais surgiram de uma melhor compreensão genômica do desenvolvimento do MM, das mudanças cromossômicas e do microambiente da medula óssea. Esses agentes incluem inibidores do proteossoma (como o carfilzomib, o qual se liga exclusivamente ao proteossoma 26S e anticorpos monoclonais (como o dacetuzumab, o qual atua na regulação negativa do receptor da interleucina-6 [IL-6], tornando as células não responsivas à estimulação da IL-6 e induzindo a morte celular nas linhagens de células do MM). Os tratamentos combinados associam corticosteroides com fármacos imunomoduladores e inibidores de proteossomas, potencializando os benefícios desses agentes e possibilitando maior sobrevida aos pacientes. **Conclusão:** O presente caso demonstra os benefícios das novas terapêuticas para pacientes com Mieloma Múltiplo refratárias ao tratamento convencional, ressaltando a necessidade de novos estudos, a fim de garantir melhor sobrevida e qualidade de vida aos pacientes.

546 DADOS DE "MUNDO REAL" DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO TRATADOS EM UM CENTRO DE SAÚDE PRIVADO DA GRANDE SÃO PAULO

Aranha MAF, Campos C, Dias DF, Almeida JM, Fontenele LPS, Bellesso M, Centrone RT, Silva RSA

Instituto Hemomed, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar as características epidemiológicas e clínica, do tratamento de primeira linha e desfecho dos pacientes com MM atendidos em nossos ambulatórios, entre janeiro de 2017 e junho de 2018. **Material e métodos:** Estudo unicêntrico retrospectivo e prospectivo observacional entre janeiro de 2017 e junho de 2018. Foram coletados dados de todos os pacientes com diagnóstico de MM (CID 10: C90.0) atendidos em nossas unidades, através de um formulário informatizado associado ao prontuário eletrônico do paciente. Apenas os dados dos pacientes com MM sintomático que foram tratados exclusivamente em nosso serviço foram analisados. **Resultados:** No período do estudo, 275 pacientes com diagnóstico de MM foram atendidos. Destes, 161 tinham MM sintomático e foram tratados exclusivamente por nossa equipe. Houve predomínio (52%) de pacientes do sexo masculino e a mediana de idade foi de 61 anos (s = 12,2). No total, 54% apresentavam estadiamento avançado (ISS III) e 31% disfunção renal. Não foi realizado estudo citogenético por FISH; 71% dos pacientes foram considerados candidatos a transplante de medula óssea (TMO). Os pacientes não candidatos a TMO tinham mediana de idade de 75 anos (s = 9,3) e receberam tratamento inicial com VCD (56%), VD (17%), VMP (14%), MPT (7,32%), MP (4,88%). Manutenção foi feita em apenas 40% destes. A resposta foi: sCR: 7%, CR:11%, VGPR:25%, PR:36%, SD:18% e PD: 4%. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 26 meses, e a sobrevida global média ainda não foi atingida. Entre os candidatos a TMO, a mediana de idade foi de 58 anos (s = 9,6) e 87% receberam indução com VCD. Apenas 17% dos pacientes não foram transplantados; 80% receberam consolidação, e 86% receberam manutenção. A resposta ao tratamento foi sCR em 13%, CR em 31%, VGPR em 36%, PR em 12%, SD em 8% e PD em 1%. É necessário maior tempo de acompanhamento para avaliação de sobrevida livre de progressão e a sobrevida global. **Discussão:** A idade e distribuição por sexo entre nossos pacientes é semelhante aos dados da literatura, apesar de alguns dados nacionais mostrarem uma mediana de idade ao diagnóstico menor. Estes estudos incluem majoritariamente pacientes da rede pública de saúde. Há uma maior proporção de pacientes com doença avançada, quando comparado com estudos de países desenvolvidos, o que já foi demostrado por outros estudos da América do Sul. Esta diferença pode ser atribuída à maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde em nossa região. A alta proporção de pacientes candidatos a transplante é reflexo dos critérios mais liberais de elegibilidade aplicados atualmente, nos quais a idade não é mais fator obrigatoriamente limitante ao tratamento. O acesso adequado ao TMO na rede privada em nossa região permitiu que grande parte dos candidatos fossem transplantados. Reeder et al. descreveram uma taxa de VGPR ou melhor de 74% entre os pacientes tratados com VCD e submetidos a TMO autólogo, dados similares ao obtido em nossos pacientes candidatos a transplante. **Conclusão:** As características epidemiológicas e clínicas foram semelhantes ao demostrado na literatura, exceto pelo predomínio de pacientes de estadiamento avançado em nossa amostra. Tivemos acesso adequado à terapia, incluindo o transplante de medula óssea. O desfecho dos pacientes com mieloma múltiplo tratados em nossa instituição se assemelha ao dos pacientes que participaram dos estudos clínicos que definiram os atuais protocolos de tratamento.

547 AVALIAÇÃO DE NEUROPATIAS EM PACIENTES PORTADORES DE MIELOMA MÚLTIPLO

Shima CM, Fujiki RHM, Cliquet DB, Cliquet MG

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

A neuropatia periférica (NP) é uma das principais alterações presentes nos pacientes com mieloma múltiplo (MM). Ocorre devido à própria doença e também como efeito adverso aos agentes neurotóxicos utilizados em seu tratamento. A neuropatia é detectada em grande parcela dos pacientes, causando sérios problemas clínicos para os pacientes e limitando o tratamento e, com isso, afetando a sobrevida deles. A neuropatia pode se dar por tempo de tratamento, intensidade da dose, ou por fatores específicos do paciente, como idade, presença de comorbidades (diabetes melitus, alcoolismo) e neuropatia preexistente. O estudo teve como objetivo avaliar a presença de neuropatias nos pacientes em tratamento por mieloma múltiplo. Foram avaliados 9 pacientes portadores da doença, em seguimento no ambulatório de hematologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. Os dados obtidos foram relacionados com fatores como sexo, idade, tipo de tratamento e estadiamento da doença. A avaliação de neuropatia nos pacientes portadores de MM foi realizada por meio do escore clínico de neuropatia total TNSc (total neuropathy score clinical) de autoavaliação e pelo exame físico de sensibilidade com os monofilamentos de Semmesweinstein, o qual consiste em filamentos de náilon de diferentes diâmetros. Os filamentos são aplicados perpendicularmente à pele, exercendo uma força específica na área pressionada. O teste consiste em um mapeamento das áreas aplicadas, correspondendo aos pontos indicados. Pontos na mão: 1,2,3 nervo mediano; 4,5,6 nervo ulnar; 7 nervo radial. Pontos no pé: 1,2,4,5 ramo plantar medial; 3,6 ramo plantar lateral; 7 ramo safeno; 8 ramo rural; 9 ramo calcâneo; 10 ramo profundo elo nervo fibular. Dos 9 pacientes analisados, 6 eram mulheres e 3 homens, e apresentavam mais de 40 anos de idade. Todos foram medicados com talidomida dentro do protocolo CTD, e 5 deles pararam o tratamento por toxicidade. Nenhum paciente recebeu bortezomibe. Na avaliação atraves do exame físico, sobre a presença de neuropatia, observamos que 8 (88,8%) pacientes apresentaram diminuição ou perda de sensibilidade no calcanhar, e 2 (22,2%) pacientes apresentaram início da perda de sensibilidade e função dos dedos mínimos. Houve aumento da perda de sensibilidade entre consultas de pacientes tratados com talidomida e diminuição nos pacientes que interromperam o tratamento. As respostas ao questionário TNSc teve uma média de 15,75 pontos em um máximo de 44 possíveis. A análise de dados nos permite comparar com alguns estudos que mostram que, na dependência do tempo de tratamento com talidomida, quase todos os pacientes apresentam algum grau de neuropatia. Em nosso estudo, apesar da pequena amostra, observamos que todos os pacientes relataram alguma alteração de sensibilidade e ao exame, e também foram observadas alterações em todos os pacientes.

548 PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR SOLITÁRIO DE BEXIGA

Holanda-Júnior AJS[a], Castro LRX[b], Veras GS[b], Morbeck IAP[c], Rassi AB[c], Vilela VAL[c], Gadia R[c], Arruda MM[a,b,c]

[a] *Hospital Regional do Gama da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (HRG/SES-DF), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC), Brasília, DF, Brasil*
[c] *Hospital Sírio-Libanês - Centro de Oncologia, Unidade Brasília, Brasília, DF, Brasil*

Objetivos: Relatar um caso de plasmocitoma extramedular (PEM) solitário de bexiga, apresentando breve revisão literária. **Materiais e métodos:** JMS, 69 anos, masculino, aposentado, residente e procedente de Ji-Paraná-RO. Em fevereiro de 2017, passou a queixar-se de tenesmo vesical, noctúria, polaciúria e sensação de esvaziamento vesical incompleto. Identificado espessamento vesical a esclarecer e hiperplasia prostática benigna, foi submetido a Ressecção Transuretral Prostática (RTU) e raspagem das paredes vesicais, evoluindo com remissão parcial

das queixas. Como comorbidades apresentava anemia ferropênica desde a RTU, diabetes *mellitus* tipo 2 em uso de metformina, hipotireoidismo pós-cirúrgico por bócio e hipertensão arterial em uso de losartana e de metoprolol. **Resultados:** O anatomopatológico detectou plasmocitoma comprometendo bexiga urinária, sendo mais de 50% do infiltrado intersticial vesical composto por plasmócitos clonais que expressavam CD138, CD38 e cadeia leve lambda de imunoglobulina, associado a depósitos amiloides. Mielograma, biópsia e imunofenotipagem de medula óssea sem plasmocitose clonal, eletroforese e imunofixação de proteínas séricas sem componente monoclonal, cadeias leves livres séricas normais em quantidades e relação [Kappa/Lambda 1,17 (0,3-1,5)]. Ressonância cardíaca sem evidência de doença de depósito miocárdico e peptídeo natriurético cerebral normal. Eletroforese de proteínas urinárias com Albumina 56 mg/24 h, Gamaglobulinas 178 mg/24 h, com componente monoclonal IgM/Lambda. Por causa dos sintomas de polaciúria, decidiu-se pelo tratamento com radioterapia de intensidade modulada e guiada por imagem, fracionamento convencional, com alvo em toda a bexiga, 22 frações de 200 Gy, dose total 4.400 Gy. Após dois meses, já não apresentava mais disúria e os episódios de polaciúria e noctúria reduziram em mais de 50%, com desaparecimento da proteína monoclonal urinária. **Discussão/Conclusão:** Plasmocitomas são neoplasias plasmocitárias que, normalmente, são encontrados em ossos, mas podem acometer praticamente qualquer tecido. PEMs são comumente vistos no trato aerodigestivo, sendo bastante incomuns os de bexiga, com menos de 30 casos relatados na literatura até o momento. Pela sua raridade, a história natural e o tratamento ideal seguem desconhecidos. Nos demais tipos de PEM há descrição de uso de quimioterapia, quimioimunoterapia, cirurgia, implantes radioativos e radioterapia. Como plasmocitomas ósseos e PEMs da cabeça e pescoço são neoplasias altamente radiossensíveis, com sobrevida estimada maior que 60% em 10 anos, neste caso, optou-se pela radioterapia local, com excelente controle de sintomas. Para tanto, é fundamental investigação extensa que descarte amiloidose sistêmica e mieloma múltiplo, já que, nestes casos, o tratamento deve ser sistêmico e o prognóstico é bem pior. Do ponto de vista de evolução, nos PEMs de outros sítios há descrição de evolução para mieloma múltiplo em 30-50% dos casos, o que costuma ocorrer nos primeiros anos, além de recorrência local em cerca de 10%. Assim, para o paciente em tela, programa-se seguimento clínico e laboratorial semelhante ao dispensado para gamopatias monoclonais de significado indeterminado de alto risco, na tentativa de surpreender precocemente evolução para doença sistêmica ou para recidiva local.

549 CARFILZOMIBE COMO TRATAMENTO DE PLASMOCITOMAS REFRATÁRIOS A TRATAMENTO COM BORTEZOMIBE: RELATO DE CASO

Brisolla HRGB, Feres CCP, Bovolenta VDA, Rocha JDA, Bucci KB, Rogerio DB, Filho LJM, Kerbauy MN, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brazil

Introdução: Apesar do desenvolvimento de terapias cada vez mais efetivas, a maioria dos pacientes com mieloma múltiplo derradeiramente recairá após primeiro tratamento, com desfechos progressivamente piores. Não há atualmente estudo fase III que compare diretamente as diversas opções terapêuticas na recaída, sendo opções de tratamento nessa situação: usar drogas às quais o paciente não tenha sido previamente exposto, de classe diferente, drogas mais potentes de mesma classe ou mesmo repetir o regime prévio. Relata-se caso de refratariedade a inibidor de proteosoma de primeira geração, com resposta após uso de inibidor de segunda geração. **Relato de caso:** A.P.S., 81 anos, masculino, diabético, coronariopata, diagnosticado com mieloma múltiplo oligossecretor lambda ISS II e Durie Salmon II em 2016 durante investigação de pancitopenia (hemograma inicial com hemoglobina de 8,7 g/dL, neutrófilos 510 L, plaquetas 109.000 L), aumento de beta 2-microglobulina e imunofixação com discreto componente monoclonal IgA lambda, sem outras lesões orgânicas. A biópsia de medula óssea mostrava infiltração maciça por plasmócitos em 90% da amostra e acentuada fibrose (MF-3). Iniciou terapia com velcadito, esquema de baixas doses de bortezomib, com melfalano e prednisona em pacientes idosos não elegíveis a transplante de medula óssea. Após terceiro ciclo, teve resposta completa, e após o sexto ciclo assim mantinha-se, com menos de 5% de plasmócitos em medula óssea, iniciando manutenção com bortezomibe quinzenal. Após oito meses, interna com quadro de colecistite aguda, tratada cirurgicamente. Anatomia patológica revelou colecistite aguda ulcerada e infiltração de vesícula biliar por plasmocitoma com diferenciação plasmablástica. Não havia evidência de doença medular e PET-CT pós-cirúrgico mostrava intensa captação em leito de vesícula biliar. Optou-se por radioterapia local (dose total de 25 GY, em 5 sessões) adjunta à terapia sistêmica com protocolo daratumumabe, dexametasona e bortezomibe. Após o sétimo ciclo, identificou-se lesão cutânea periumbilical, caracterizada como plasmocitoma em anatomopatológico. PET-CT mostrou massa em região cutânea periumbilical, de até 4,7 cm, além de vários nódulos em mesentério e massas de até 4,0 cm na fossa ilíaca esquerda, com aumento do metabolismo de glicose. Biópsia de medula sem infiltração de plasmócitos anômalos, e demais exames de mieloma normais. Iniciou-se esquema KRD (carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona). Após o terceiro ciclo de terapia, reavaliação por PET-CT mostrou regressão das lesões no mesentério e na fossa ilíaca esquerda, além de redução expressiva do grau metabólico e dimensão da lesão periumbilical. O paciente segue clinicamente bem. **Discussão:** O carfilzomibe é aprovado pelo FDA desde 2012 para uso em pacientes já expostos a uma a três linhas de terapia prévias. Ainda que haja evidência de ser menos efetivo em pacientes resistentes ao bortezomibe, a droga ainda figura em diversos protocolos da área como opção preferida de terapia aos refratários a bortezomibe, pelo seu benefício comprovado em todos os subgrupos de pacientes, incluindo aqueles em recaída pós-tratamento prévio com inibidor de proteosoma de primeira geração. **Conclusão:** A despeito de uma possível menor eficácia em pacientes já expostos à classe, o carfilzomibe permanece importante instrumento terapêutico na recaída do mieloma múltiplo, mesmo em refratários ao bortezomibe, como no caso apresentado.

550 PLASMOCITOMAS SOLITÁRIOS ÓSSEOS RECORRENTES DE MEMBRO INFERIOR: RELATO DE CASO

Brisolla HRGB, Feres CCP, Bovolenta VDA, Rocha JDA, Bucci KB, Rogerio DB, Filho LJM, Kerbauy MN, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A presença de plasmocitomas solitários ósseos é raro e ocorre em 3 a 5% dos pacientes com neoplasias plasmocitárias. Estão relacionados à área única de envolvimento ósseo por células plasmocitárias clonais, na ausência de pico monoclonal, envolvimento medular ou alterações em demais regiões do esqueleto. Relata-se caso de paciente com recorrentes plasmocitomas solitários de membros inferiores no decorrer de seis anos, tratados com cirurgia e radioterapia local em diversas ocasiões. **Relato de caso:** G.A.C., 45 anos, sem comorbidades conhecidas, foi submetido a exérese de tumor em segundo metatarso esquerdo em agosto de 2012, descoberto em exame de ressonância nuclear magnética após queixa de dor no pé. Na ocasião, o paciente possuía PET-CT que mostrava aumento do metabolismo glicolítico na região da lesão. Ao anatomopatológico, evidenciava-se neoplasia de células plasmocitárias (plasmocitoma). Não havia presença de componente monoclonal ou lesão de órgãos-alvo, com função renal e calcemia normais. Mielograma e biópsia de medula óssea mostravam-se livres de infiltração plasmocitária. Mantinha-se em acompanhamento pós-cirúrgico com boa evolução quando, em 2016, apresentou surgimento de nova lesão em terceiro quirodáctilo esquerdo, descoberto em PET-CT, novamente sem acometimento de medula óssea e tratado com radioterapia local com boa resposta. No início de 2018, PET-CT evidenciou nova lesão lítica hipermetabólica em região metafisária distal da tíbia esquerda, submetida a ressecção cirúrgica e confirmada em estudo anatomopatológico como plasmocitoma. Em nova reavaliação, mostrou mais uma vez o não comprometimento da medula óssea por doença plasmocitária, mas desenvolvimento de discreto componente monoclonal de cadeia livre Kappa. O paciente foi novamente encaminhado à radioterapia local e segue em acompanhamento pelo quadro de plasmocitomas solitários múltiplos recorrentes. **Discussão:** Desde 2003, International Myeloma Working Group define a entidade de plasmocitoma solitário ósseo como uma área de lesão óssea única causada por plasmócitos clonais sem acometimento de medula óssea ou lesão de órgãos-alvo, tendo como principal sintoma a dor persistente na área perilesional. Os plasmocitomas solitários ósseos costumam acometer o esqueleto axial, especialmente as vértebras, sendo estimada a incidência de acometimento dos membros inferiores em menos de 1% dos casos. As opções de tratamento para o paciente com plasmocitomas solitários múltiplos/recorrentes incluem desde radioterapia local nos sítios

das diversas lesões até quimioterapia sistêmica associada ou não ao transplante autológo de células hematopoiéticas. Pelo pequeno número de casos existentes em literatura, não existe evidência suficiente para confirmar a superioridade de uma das opções de tratamento sobre as demais. É imprescindível manter a observação clínica estrita desses pacientes, visto que mais de 50% deles progredirão para o diagnóstico de mieloma múltiplo em acompanhamento futuro. **Conclusão:** Relata-se caso de plasmocitomas solitários recorrentes de membro inferior esquerdo, entidade rara não só pela recorrência como pelo local de acometimento, cujo tratamento pode ser tanto de radioterapia local (como em geral feito ao plasmocitoma solitário) quanto de terapia sistêmica associada ou não ao transplante autólogo (como indicado no mieloma múltiplo).

551 RAYNAUD E VASCULOPATIA COM NECESSIDADE DE AMPUTAÇÃO EM PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO

Vivas YAV, Junior IOF, Magalhães APS, Souza GRM, Silva JF, Riani LR, Alves KRL, Neto AEH

Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia de linfócitos B caracterizada por plasmócitos clonais na medula óssea, responsáveis pela produção de imunoglobulinas (Ig) monoclonais. As crioglobulinas são Ig que precipitam, *in vitro*, a temperaturas baixas (inferiores a 37º) e podem evoluir com lesões orgânicas através de dois mecanimos: síndrome de hiperviscosidade e mecanismos imunomediados, como a vasculite. Existem três tipos de crioglobulinas: tipo I, que é caracterizada por Ig monoclonais e encontradas em portadores de MM; o tipo II, que é uma combinação de Ig policlonal e monoclonal; e o tipo III, formado por Ig policlonal. **Objetivo:** Descrever um caso de MM com complicações vasculares que resultou em amputação de membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII). **Relato de caso:** Homem, 57 anos, hipertenso, ex-tabagista, admitido no serviço de ortopedia do Hospital Universitário de Juiz de Fora para correção de fratura fechada atraumática de clavícula direita, com lesão insuflativa/expansiva em terço médio distal de clavícula direita, de 1,8 x 1 cm em seus maiores eixos. Encaminhado ao serviço de Hematologia para investigação diagnóstica. À admissão, referia fadiga e dispneia aos grandes esforços e manifestações clínicas de fenômeno de Raynaud, de início há 2 anos, em mãos e pés. Ao exame físico não foram constatadas hepatoesplenomegalia ou adenomegalias. Examens laboratoriais apontavam anemia normocítica e normocrômica, sem alterações de outras linhagens. Proteína de Bence Jones foi negativa, cálcio sérico dentro do limite da normalidade e eletroforese de proteínas séricas com ausência de pico monoclonal. Apresentou, na imunofixação de proteínas séricas, proteína monoclonal imunoglobulina G (IgG) Kappa e imunofixação urinária de proteínas sem pico monoclonal. Foi realizado o mielograma, que evidenciou medula óssea hipercelular com 80% de plasmócitos. Radiografias de crânio mostraram lesões líticas. Encaminhado ao hospital ASCOMCER, onde iniciou a terapêutica quimioterápica com CTD (ciclofosfamida, dexametasona, talidomida). Nos primeiros dias, já apresentava sinais de isquemia em mãos e pés, descritos como cianose, redução de pulsos e temperatura, em acompanhamento conjunto com o serviço de angiologia. Evoluiu com infecção de via aérea inferior, confusão mental, choque séptico e insuficiência respiratória, sendo necessária a transferência para unidade de terapia intensiva (ambiente com temperatura mais baixa devido ao ar-condicionado), onde ocorreu uma piora dos sinais de vasculopatia periférica, ausência de pulsos distais em MMSS e MMII e necrose, a despeito da tentativa de aquecimento local, resultando em amputação dos quatro membros distalmente. **Discussão:** A heterogeneidade do MM torna essa doença extremamente variável em sua apresentação clínica e progressão. A púrpura cutânea é a manifestação mais comum da vasculite crioglobulinêmica. A fisiopatologia inclui precipitação sinovial de paraproteínas ou cristais de Ig que ativam a resposta inflamatória e iniciam a cascata de coagulação, gerando trombose e isquemia. Tais achados são descritos como uma das indicações de amputações bilaterais abaixo dos joelhos. **Conclusão:** O caso nos alertou sobre o risco da crioglobulinemia associada ao MM, à sua rápida progressão, que demanda um tratamento precoce, nem sempre disponível em sua totalidade nos centros de tratamento do Brasil. Para maior elucidação do mecanismo dessa complicação, faz-se necessário um maior número de relatos na literatura sobre o tema.

552 DARATUMUMAB NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO BRASILEIRO

Bovolenta VDA, Feres CCP, Brisolla HRGB, Bucci KB, Rogerio DB, Filho LJM, Perini GF, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brazil

Objetivos: O daratumumab é um anticorpo monoclonal humano com alvo para CD38, que é altamente expresso em células de mieloma e outros tipos de células hematopoiéticas. Em nosso centro, o daratumumab vem sendo utilizado para tratamento do mieloma múltiplo, em especial em pacientes com doença recaída. Neste estudo, mostramos os dados de daratumumab nestes pacientes. **Material e métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo, com análise de prontuários de pacientes em uso de daratumumab para mieloma múltiplo. Foram levantados os seguintes dados do paciente: idade, sexo, diagnóstico, número de linhas prévias, progressão, tempo até progressão e data do óbito. **Resultados:** Um total de 19 pacientes utilizou a medicação entre 2017-2018, sendo 6 mulheres e 13 homens. Do total de pacientes, 1 (5%) perdeu seguimento. A mediana de idade foi de 70 anos (44-83 anos). Progressão da doença com interrupção da medicação ocorreu em 1 (5,5%) paciente. A mediana de tratamentos prévios dos pacientes em uso do daratumumab foi de 3 linhas, com a utilização de esquema Cybord (ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona) e VTD (Velcade, talidomida e dexametasona). Um total de 9 (47,3%) pacientes havia feito transplante de medula óssea como tratamento prévio. Tivemos um total de 3 (16,6%) óbitos, com uma mediana de 2 meses após início do daratumumab, sendo 1 devido a sepse pulmonar, 1 por influenza e 1 por complicações de amiloidose. **Discussão:** Os resultados mostram que nossos pacientes utilizaram daratumumab após três linhas de tratamento, como indicado no estudo Sirius. Temos paciente utilizando bortezomib, dexametasona e daratumumab, como indicado no estudo Castor; e associação lenalidomida, dexametasona e daratumumab, como indicado no estudo Pollux. Na populaçãoo estudada tivemos 3 óbitos , sendo 2 devido a infecção, que foi relatada em estudos como efeito da medicação. Daratumumab tem sido bem tolerado pelos pacientes, e tem demonstrado respostas satisfatórias. **Conclusão:** O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica sem cura, com taxas de sobrevida global variando de alguns meses a mais de 10 anos. A sobrevida é ainda menor para os pacientes refratários a drogas imunomoduladoras e inibidores do proteossoma. O daratumumab é um anticorpo monoclonal com alvo para CD38, que tem mecanismos de ação diversos, como indução de apoptose, ações imunomediadas e funções imunomoduladoras.

553 REAL-WORLD ANALYSIS OF CHARACTERISTICS AND MAIN OUTCOMES OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS: IMPACT OF PROGNOSTIC SCORES, ACCESS TO NOVEL AGENTS AND AUTOLOGOUS STEM-CELL TRANSPLANTATION

Ferreira FM, Lacerda MP, Figueiredo PON, Zing NPC, Araujo CG, Reis IN, Nascimento A

Prevent Senior

Context: Treatment of multiple myeloma (MM) has recently been improved with the introduction of novel agents. In low- and middle-income countries, the evaluation of clinical features and treatment outcomes is not often reported and is necessary for tailoring successful local strategies. **Objective:** To evaluate the impact of clinical characteristics in the outcomes of MM patients. **Design:** Retrospective analysis of medical records. **Setting:** Insurance-based hematology center in São Paulo, Brazil. **Patients or other participants:** All patients treated for MM between January 2000 and January 2018. **Interventions:** No intervention was intended. **Main outcomes' measures:** Progression-free survival (PFS), overall survival (OS). **Results:** Of the 193 patients included, 68% were female, 65% were Durie-Salmon IIIA-B, and median age at diagnosis was 70 years (44 – 87). Treatment started within one month of MM diagnosis in 77 patients (40%). Median follow-up time was 25 months. For first-line (FL) treatment, bortezomib-based regimens were received by 76% of patients. Median PFS was 24 months for FL treatment. Median PFS for patients receiving autologous stem-cell transplant (autoSCT) and/or maintenance therapy (MT) after FL was 30 months, and 24 months for those without

auto-SCT or MT ($p < 0.001$), with no difference in OS. Relapsed or refractory disease was observed in 83 patients (43%). Daratumumab- or carfilzomib-based regimens were used in 25% of third and succeeding treatment lines. Median PFS for daratumumab or carfilzomib regimens was 15 months, and 14 months for other regimens ($p = 0.08$). Median OS was 29 months. **Conclusions:** This study reinforces the high incidence of unfavorable clinical presentations in our population, possibly due to lack of awareness or active screening for gammopathies. Unlike the public setting, most patients received bortezomib-based regimens, but a wider access to autoSCT, often affected by shortages of melphalan, could have yielded better outcomes in FL. The access to lenalidomide, recently approved in Brazil, and the use of daratumumab and carfilzomib in not so heavily pretreated or frail patients, and possibly with new combinations, may improve results in third and succeeding lines of treatment. No grant or funding was received for this research.

554 PLASMOCITOMA EM NASOFARINGE COMO APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Santos IMF[a], Moura HC[a], Moura PPMA[a], Chaer LN[a], Aroucha AQMS[a], Costa MFH[a,b,c]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: Descrever caso de paciente portador de mieloma múltiplo submetido a transplante autólogo de medula óssea que evoluiu com plasmocitoma de nasofaringe. **Material e métodos:** Estudo observacional e descritivo, do tipo relato de caso. Paciente, 62 anos, sexo feminino, portadora de mieloma múltiplo estádio clínico IIIA, com diagnóstico em 2009 e submetida a transplante autólogo em março de 2011, tendo se mantido estável. Evoluiu, porém, em janeiro de 2018, com dor retro-orbitária. Avaliada, então, por equipe de oftalmologia e neurologia, foi submetida a tomografia de crânio, que evidenciou massa em região de nasofaringe – optando-se por internação. Realizou mielograma, que não mostrou presença de plasmócitos. Ressonância nuclear magnética de encéfalo mostrou processo expansivo envolvendo o clivus, medindo 4,2 x 3,5 x 2,5 cm com sinal intermediário em T1, leve hipersinal nas ponderações com impregnação difusa pós-contraste, sugestivo de plasmocitoma. Foi transferida para serviço de referência em neurocirurgia, onde foi submetida a cirurgia intracraniana, transfenoidal, por via endoscópica. Material coletado foi enviado para avaliação anatomopatológica, sendo confirmado plasmocitoma. Retornou para seguimento ambulatorial com a hematologia, quando foram solicitados novos exames laboratoriais de avaliação para mieloma. Eletroforese de proteínas mostrou pico monoclonal em região de gama com 6,2% de proteínas totais, banda monoclonal IgG kappa. Mielograma não apresentou indícios de doença, tendo sido então solicitada biópsia de medula óssea. Iniciou radioterapia e, no momento, encontra-se em seguimento ambulatorial. **Discussão:** O plasmocitoma é um tumor maligno que tem a sua origem na proliferação autônoma dos plasmócitos. Pode se apresentar como uma infiltração difusa ou como massa circunscrita. Ocorre principalmente entre a quinta e sexta décadas de vida, com maior incidência em homens. Estima-se que sejam 2-4% das neoplasias derivadas dos plasmócitos, em que o maior representante é o mieloma múltiplo. Entidade rara, o plasmocitoma extramedular tem evolução lenta, podendo ser diagnosticado após anos de seu início. Acomete, preferencialmente, o trato respiratório superior. Quando ocorre na nasofaringe, os principais sinais e sintomas costumam ser obstrução nasal e epistaxe. No caso relatado, porém, a paciente apresentava manifestação atípica, com relato de dor retro-orbitária e sem relato de queixas nas vias aéreas superiores. Para seu diagnóstico, se faz necessária biópsia de tecido. Histologicamente, não se originam diretamente da medula óssea e são indistinguíveis do mieloma múltiplo, com difícil diferenciação de granulomas de células plasmocitárias e outras reações inflamatórias, sendo, em muitos casos, necessária a imuno-histoquímica para auxílio no diagnóstico diferencial. Quando não tratado adequadamente, apresenta-se como recidivante, tendo invasão óssea e disseminação. O tratamento de escolha é o radioterápico, em virtude da alta radiossensibilidade em 80-100% dos casos. Quimioterápicos são alternativa terapêutica, sendo o protocolo ciclofosfamida, melfalano e esteroides uma proposta bem aceita. No caso relatado, optou-se por radioterapia, devido à indisponibilidade de melfalano em nosso serviço. Tratamento cirúrgico é aplicável nos casos em que não há dificuldade de acesso e de ressecção da lesão com margens seguras. **Conclusão:** Este trabalho aponta caso de mieloma múltiplo com infiltração de plasmocitoma em nasofaringe, instituindo tratamento de uma forma atípica da doença.

555 MÚLTIPLAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS PÓS-TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Pola L[a], Carvalho AC[b], Shinzato A[a], Oliveira V[a], Santos TR[a], Souza DPT[a], Fonseca PFS[a], Maciel FVR[b], Aranha MAF[b], Alves A[c], Sekiya EJ[c]

[a] *Techlife Cell Technology Center*
[b] *Instituto Hemomed de Oncologia e Hematologia, São Paulo, SP, Brasil*
[c] *IEP (Instituto de Ensino e Pesquisa) Hemomed Instituto de Ensino e Pesquisa, São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Relatar caso clínico de uma paciente que desenvolveu três neoplasias hematológicas após tratamento de Mieloma Múltiplo (MM). **Relato de caso:** Paciente ARPP, 57 anos, gênero feminino, inicialmente com anemia e dor óssea, apresentou plasmocitoma em L1 e lesões líticas em coluna lombossacra e bacia. Primeiro mielograma com 10% de plasmócitos anômalos, diagnosticado como MM IgG/Lambda ECIIIA, ISS III em maio/2012. Tratada com radioterapia para plasmocitoma mais VTD (6 ciclos), obteve resposta parcial, recebendo talidomida como manutenção. Após recidiva foi tratada com VCD (3 ciclos) e submetida a transplante de medula óssea (TMO) autólogo em março/2014, condicionada com MEL200. Evoluiu com resposta completa ao tratamento até os dias atuais, sem manutenção. Em dezembro/2016 apresentou anemia crônica e refratária, sendo diagnosticada com Síndrome Mielodisplásica (SMD) relacionada à quimioterapia, com cariótipo complexo hipodiploide (monossomia dos cromossomos X e 18, deleção parcial do braço longo do cromossomo 5 e translocação entre os braços longos dos cromossomos 7 e 17). Em tratamento de suporte e eritropoetina, apresentou piora da pancitopenia em dezembro/2017, com 61% de blastos no mielograma, diagnosticado como Leucemia Linfoblástica Aguda-B (LLA PRÓ-B) pela imunofenotipagem. Tratada com HyperCVAD (4 ciclos) obteve remissão morfológica e imunofenotípica. Após este período, em abril/2018 foram detectados blastos no sangue periférico, 7,5% de blastos no mielograma e alterações displásicas da série granulocítica (SG), imunofenotipagem de medula óssea com 11,5% de blastos mieloides, displasia confirmada na SG e cariótipo com mesmo clone com ganho de alteração: deleção intersticial do braço curto do cromossomo 12. Realizado resgaste com IDAFLAG (1 ciclo), a paciente recebeu TMO haploidêntico com enxertia no D+7 em junho/2018. **Discussão:** Estudos relatados na literatura descrevem o aumento da incidência de segunda neoplasia (tumor sólido ou hematológico) em pacientes com MM, tais como Leucemia Mieloide Aguda/SMD, Linfomas não Hodgkin e Carcinoma de células renais. O mecanismo biológico que causa estes eventos não é totalmente conhecido, mas sabe-se que vários fatores (genéticos, ambientais, comportamentais, terapêutica prévia, exposição a agentes ionizantes) atuam em conjunto. O uso de agentes alquilantes, radioterapia, imunomoduladores usados no TMO e o uso de lenalidomida têm sido relacionados ao surgimento de segunda neoplasia em pacientes com MM. A paciente foi submetida a radioterapia e recebeu altas doses de melfalan no condicionamento para o TMO autólogo e ciclofosfamida. As alterações no cariótipo surgiram após o uso de agentes alquilantes. Na literatura atual há poucos relatos da ocorrência de hipodiploidia em cariótipos complexos em casos de neoplasias secundárias como este aqui relatado. A progressão de SMD para LLA é rara (< 1% dos casos), corroborando a hipótese de que a SMD se origina de uma célula progenitora multipotente. **Conclusão:** Os recursos terapêuticos atuais, incluindo o TMO, têm contribuído para o aumento de sobrevida dos pacientes tratados para MM, contudo, a exposição a novos fatores decorrentes da terapêutica aumenta o risco de aparecimento de segunda neoplasia. Assim, novos estudos dos riscos de associação da terapêutica do MM ao surgimento de múltiplas neoplasias devem ser realizados para identificar os pacientes com esta predisposição e realizar o planejamento terapêutico que minimize estes riscos.

556 MIELOMA MÚLTIPLO E DOENÇA FALCIFORME: BREVE REVISÃO DA LITERATURA E RELATO DE CASO

Goveia LMC, Dalfeor R, Valviesse VRGA, Ribeiro SDM, Mesquita CA, Guimarães LA, Fernandes B, Silva FM, Morgado ML, Magalhães RJP

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: A ocorrência de mieloma múltiplo (MM), tida como rara em pacientes com doença falciforme (DF), vem aumentando, provavelmente devido à maior expectativa de vida desses doentes. O objetivo desse estudo foi revisar a literatura sobre o assunto e descrever o caso de MM e DF; possivelmente, o primeiro caso brasileiro dessa associação. **Material e métodos:** Relato de caso de paciente com hemoglobinopatia SC (HbSC) e MM IgA lambda e revisão na literatura dessa associação. **Resultados:** Homem, 68 anos, negro, diagnosticado aos 32 anos com HbSC, após crise vasoclusiva e eletroforese de hemoglobina. Apresenta hipertensão arterial e retinopatia falciforme e hipertensiva. É acompanhado no Serviço de Hematologia do HUCFF há 27 anos, em uso de ácido fólico e anti-hipertensivos, com níveis de hemoglobina (Hb) de 12,5 mg/dL, e função renal normal. Há dois anos apresentou creatinina 1,9 mg/dL, Hb 8,5 g/dL, dosagem baixa de vitamina B12 e inversão albumina/globulina. Feita reposição de vitamina B12 e prescrito eritropoietina, aguardava resultados da investigação de anemia. Perdeu seguimento, retornando há um ano, por fratura espontânea em úmero. Foi então diagnosticado com mieloma IgA lambda ISS 3, Durie Salmon grau 3 (lesões líticas em crânio, bacia e úmero bilateralmente, e fratura de úmero direito) associada à hipercalcemia. O componente monoclonal sérico foi de 6,38 g/dL e urinário de 12,38 g/24 h. A creatinina era 1,9 mg/dL, a Hb 6,2 g/dL e aspirado de medula óssea com 70 % de plasmócitos. Foram iniciados ciclofosfamida + talidomida + dexametasona (CTD). Após seis ciclos, atingiu resposta parcial muito boa, optando-se por manter CTD oral contínuo. **Discussão:** O diagnóstico tardio da HbSC aos 32 anos pode ocorrer por se tratar de doença de curso mais indolente, quando comparado ao genótipo Hb SS. Com a implementação da triagem neonatal de hemoglobinopatias no Brasil, em 2001, o número de pacientes com diagnóstico tardio deve diminuir. A associação de MM e AF é descrita na literatura com risco relativo de 5,46 (2,78–10,05) $p < 0,001$, mas sem aparente associação causal entre hemoglobinopatia e MM. Dano endotelial, hipóxia e inflamação sistêmica causados pela AF, bem como, teoricamente, o tratamento da AF [transplante de medula óssea (TMO), imunomodulação por transfusão sanguínea e hidroxiureia (HU)] podem ter associação com neoplasias. Contudo, a associação entre HU e neoplasia nesta população nunca foi comprovada, e o doente não recebeu HU ou foi submetido a TMO. Há ao menos onze casos de MM e DF descritos, nenhum brasileiro. Stanley e cols. relataram hiperviscosidade sanguínea na coexistência dessas patologias. Isso pode levar a aumento de crises vasoclusivas e acidentes vasculares cerebrais (AVC). Stanley e Lemonne relataram o aumento de crises vasoclusivas ao diagnóstico de MM, em pacientes diferentes. Há ainda relatos de crise de hiperviscosidade e AVC, sugerindo piora da hiperviscosidade na associação de DF e MM. O doente do caso não apresentou eventos ligados à hiperviscosidade. **Conclusão:** Acreditamos ter descrito o primeiro caso brasileiro da associação de DF (HB SC) e MM. Apesar de rara, essa associação existe; logo, a investigação para MM deve ser realizada em doentes com DF e idade avançada, com achados clínicos suspeitos de MM, inclusive piora da anemia.

557 ALTERAÇÕES NO CARIÓTIPO INCOMUNS EM MM DENUNCIAM NEOPLASIA MIELOIDE CONCOMITANTE

Perazzio ADSB[a], Kerbauy FR[b], Nascimento MM[c], Chauffaille ML[a]

[a] *Grupo Fleury, Brasil*
[b] *Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP, Brasil*
[c] *AC Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: Mieloma múltiplo (MM) é doença caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea associada à presença de pico monoclonal sérico ou urinário. A média de idade dos pacientes é 70 anos. O cariótipo ocupa papel importante na estratificação de risco. Ao todo, 35% dos casos apresentam alterações na forma de trissomias ou rearranjos envolvendo cadeia pesada da imunoglobulina (IgH). As trissomias caracterizam-se por cópia extra de um ou mais cromossomos ímpares (p. ex., 3, 5, 7, 9, 11, 15 e 17). Os rearranjos envolvendo o IgH incluem t(11; 14), t(4; 14), t(6; 14), t(14; 16) e t(14; 20). Entretanto, alterações como del20q e del7q, que são encontradas em doenças de origem mieloide como Síndromes mielodisplásicas (SMD) e Neoplasias Mieloproliferativas (NMP), não são comuns no MM. **Objetivo:** Relatar dois pacientes com MM apresentando alterações citogenéticas comuns a neoplasias mieloides. **Relato de caso:** Paciente feminino, 63 anos, com diagnóstico de MM, tipo Kappa, estádio ISS3, DSIIIA, lesões ósseas e anemia, submetida a quimioterapia e transplante de medula óssea autólogo. Fez uso de lenalidomida e talidomida. Exames de reavaliação: Hb:7,6 mg/dL, L:3.670 (NS:2.570,Ly:610,M:500), plaq:242.000, mielograma 4% de plasmócitos, imunofenotipagem com presença de 0,5% de plasmócitos monoclonais e cariótipo 46,XX,del(7)(q22q34)[4]/46,XX[16]. Paciente masculino, 61 anos, anemia , pico monoclonal (IgA Lambda), IgA:1.630 mg/dL, presença de cadeias Lambda livres na urina; mielograma: 43,7% de plasmócitos displásicos; imunofenotipagem com 11% de plasmócitos monoclonais; biópsia de medula óssea: 50% de plasmócitos; cariótipo: 46,XY,del(20)(q11.2q13.1)[17]/46,XY[3]; FISH trissomia parcial do cromossomo 6 com deleção do gene MYB; cópia adicional ATM e CCND1; cópia adicional do D11S3347 com deleção do gene ATM e rearranjo do IGH. **Discussão/Conclusão:** Anormalidades no cariótipo encontradas no MM têm importância prognóstica e na estratificação de risco. A presença de alterações como del 20q e del 7q, encontradas nos casos descritos, são incomuns no MM, mas encontradas em neoplasias mieloides. A del20q é comumente observada na SMD, e observou-se que 20% dos casos de MM podem apresentar SMD secundária. Alguns medicamentos utilizados no tratamento de MM, como a lenalidomida, têm sido associados ao desenvolvimento de neoplasias secundárias, como SMD e leucemia mieloide aguda. Usmani e col, 2013, relataram casos de alterações citogenéticas com desenvolvimento de SMD pós-tratamento com lenalidomida e talidomida em 11% dos pacientes com MM, sendo a del 20q a mais frequente. O mecanismo associado à patogênese para o desenvolvimento de neoplasia secundária ao tratamento do MM parece estar relacionado a fatores da doença, como o tipo de proteína monoclonal; a fatores relacionados ao hospedeiro, como idade e gênero; e relacionado ao tratamento, como uso de melfalano e de agentes imunomoduladores. Pemmaraju e col, 2015, encontraram um tempo médio de 7 anos para o desenvolvimento de neoplasia mieloide pós-MM, sendo que 70,2% foram SMD e 23,4% LMA, e a anormalidade citogenética mais comumente encontrada envolvendo cromossomos 5 e 7. A del20q encontrada no caso 2, juntamente com o achado de megacariócitos, grandes e hiperlobulados na medula, podem corresponder NMP concomitante. O desenvolvimento dessas neoplasias secundárias pós-MM está associado a resultados ruins, pois, em geral, são anormalidades complexas, com piores resultados à quimioterapia e menor sobrevida livre de doença.

558 DARATUMUMAB PLUS BORTEZOMIB-MELPHALAN-PREDNISONE (D-VMP) IN ELDERLY (75 YEARS OF AGE) PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA INELIGIBLE FOR TRANSPLANTATION (ALCYONE)

Hungria V[a], San-Miguel J[b], Iida S[c], Mateos MV[d], Campbell P[e], Jakubowiak A[f], Bauer MK[g], Wang J[h], Kobos R[h], Cavo M[i]

[a] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Clínica Universidad de Navarra-CIMA, IDISNA, CIBERONC, Pamplona, Spain*
[c] *Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan*
[d] *University Hospital of Salamanca/IBSAL, Salamanca, Spain*
[e] *Andrew Love Cancer Centre, Geelong, Australia*
[f] *University of Chicago Medical Center, Chicago, USA*
[g] *Genmab, Copenhagen, Denmark*
[h] *Janssen Research & Development, Raritan, USA*
[i] *"Seràgnoli" Institute of Hematology, Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy*

Objectives: D-VMP prolonged progression-free survival compared with VMP and was well-tolerated in the phase 3 ALCYONE study. We examined the efficacy and safety profiles of D-VMP vs. VMP in elderly (75 years of age) and non-elderly (< 75 years of age) newly diagnosed multiple myeloma patients in ALCYONE. **Materials and methods:** Patients were 65 years of age or older or otherwise ineligible for high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. Patients

received up to nine 6-week VMP cycles (V: 1.3 mg/m^2 subcutaneously on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 [Cycle 1] and days 1, 8, 22, 29 [Cycles 2 to 9]; M: 9 mg/m^2 orally and P: 60 mg/m^2 orally on days 1 to 4 [Cycles 1 to 9]) with or without D (16 mg/kg intravenously QW for Cycle 1, Q3W for Cycles 2 to 9, and Q4W for Cycles 10+ [post VMP-treatment phase] until progression). Minimal residual disease was assessed by clonoSEQ® assay (Adaptive Biotechnologies). **Results:** Seven hundred six (350 D-VMP; 356 VMP) patients were randomized, including 211 patients aged 75 years (104 D-VMP; 107 VMP) and 495 patients < 75 years of age (246 D-VMP; 249 VMP). For D-VMP vs. VMP, the median duration of study treatment was 14.5 months vs. 12.0 months for patients aged 75 years and 15.0 months vs 12.0 months for patients < 75 years of age, respectively. The cumulative dose of bortezomib was 43.1 mg/m^2 and 34.1 mg/m^2 with D-VMP and VMP, respectively, for patients aged 75 years, and 48.6 mg/m^2 and 46.2 mg/m^2 with D-VMP and VMP, respectively, for patients < 75 years of age. After a median follow-up of 16.5 months, progression-free survival was prolonged with D-VMP vs. VMP in both patients aged 75 years (median not reached [NR] vs. 20.4 months; hazard ratio [HR] 0.53; 95% confidence interval [CI] 0.32 – 0.85) and patients < 75 years of age (median NR vs. 17.9 months; HR 0.49; 95% CI 0.36 – 0.68). Overall response rate (ORR) and complete response (CR) rates were consistently higher for D-VMP vs. VMP in patients aged 75 years (ORR: 88% vs. 70%; CR: 41% vs. 24%) and < 75 years of age (ORR: 92% vs. 76%; CR: 43% vs. 25%). Minimal residual disease-negative rates (10^5 threshold) also increased with D-VMP vs. VMP in patients aged 75 years (24% vs. 8%) and < 75 years of age (22% vs. 6%). The most common grade 3/4 TEAE was neutropenia (52% vs. 42% for 75 years and 35% vs. 38% for < 75 years for D-VMP vs. VMP, respectively). Rates of grade 3/4 peripheral sensory neuropathy (0% vs. 6% for 75 years and 2% vs. 3% for < 75 years) and rates of grade 3/4 infection (28% vs. 20% for 75 years and 21% vs. 13% for < 75 years) were observed. D-associated infusion-related reactions were 36% (9% grade 3/4) in patients aged 75 years and 24% (3% grade 3/4) in patients < 75 years of age. **Discussion:** The efficacy of D-VMP vs. VMP in patients aged 75 years was consistent with the overall study population. Furthermore, D in combination with VMP demonstrated acceptable tolerability regardless of age. **Conflicts of interest:** VH received honoraria from Amgen, Celgene, Janssen, Roche, and Takeda.

559 IMPACT OF BASELINE RENAL FUNCTION ON EFFICACY AND SAFETY OF DARATUMUMAB PLUS BORTEZOMIB-MELPHALAN-PREDNISONE (D-VMP) IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA PATIENTS INELIGIBLE FOR TRANSPLANTATION (ALCYONE)

Crepaldi A[a], Cavo M[b], Dimopoulos MA[c], San-Miguel J[d], Jakubowiak A[e], Ho PJ[f], Bladé J[g], Wang J[h], Qi M[i], Mateos MV[j]

[a] *Clínica de Tratamento E, Cuiabá, MT, Brazil*
[b] *"Seràgnoli" Institute of Hematology, Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy*
[c] *National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*
[d] *Clínica Universidad de Navarra-CIMA, IDISNA, CIBERONC, Pamplona, Spain*
[e] *University of Chicago Medical Center, Chicago, USA*
[f] *University of Sydney Senior Staff Specialist in Haematology, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia*
[g] *Hospital Clinic I Provincial, Barcelona, Spain*
[h] *Janssen Research & Development, Raritan, USA*
[i] *Janssen Research & Development, Spring House, USA*
[j] *University Hospital of Salamanca/IBSAL, Salamanca, Spain*

Objectives: In the phase 3 ALCYONE study, D-VMP prolonged progression-free survival versus VMP alone and exhibited favorable tolerability in patients with newly diagnosed multiple myeloma. We conducted a subgroup analysis of the efficacy and safety of D-VMP versus VMP according to baseline creatinine clearance (CrCl; 60mL/min [moderately impaired] and > 60 mL/min). **Materials and methods:** Randomized patients were ineligible for high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and had baseline CrCl 40 mL/min. Up to nine 6-week VMP cycles (V 1.3 mg/m^2 subcutaneously on days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 in Cycle 1 and days 1, 8, 22, 29 in Cycles 2 to 9; M 9 mg/m^2 orally and P 60 mg/m^2 orally on days 1 to 4 in Cycles 1 to 9) with or without D (16 mg/kg intravenously weekly for Cycle 1, every 3 weeks for Cycles 2 to 9, and every 4 weeks for Cycles 10+ [post VMP-treatment phase] until progression) were received. Minimal residual disease at 10^5 threshold was evaluated using clonoSEQ (Adaptive Biotechnologies). **Results:** Among 706 (350 D-VMP; 356 VMP) randomized patients, 295 (150 D-VMP; 145 VMP) patients had baseline CrCl 60 mL/min and 411 (200 D-VMP; 211 VMP) patients had baseline CrCl > 60 mL/min. For D-VMP vs. VMP, the median duration of study treatment was 15.3 months vs. 12.0 months for the 60 mL/min subgroup and 14.5 months vs. 12.0 months for > 60 mL/min subgroup, respectively. D-VMP prolonged progression-free survival versus VMP in the 60 mL/min (median not reached [NR] vs. 16.9 months; hazard ratio [HR] 0.36; 95% confidence interval [CI] 0.24 – 0.56) and > 60 mL/min (median NR vs. 18.3 months; HR 0.63; 95% CI 0.45 – 0.88) subgroups after median follow-up of 16.5 months. Overall response rate benefit was maintained for D-VMP vs. VMP in the 60 mL/min (89% vs. 73%; complete response [CR]: 43% vs. 24%) and > 60 mL/min (92% vs. 74%; CR: 43% vs. 25%) subgroups. Similar findings were observed with minimal residual disease-negative rates in the 60 mL/min (25% vs. 8%; odds ratio [OR] 4.13; 95% CI 2.02 – 8.46) and > 60 mL/min (20% vs. 5%; OR 4.55; 95% CI 2.26 – 9.14) subgroups. The most common grade 3/4 TEAE for D-VMP and VMP treated patients was neutropenia (47% vs. 38% for 60 mL/min; 35% vs. 39% for > 60 mL/min). Rates of grade 3/4 peripheral sensory neuropathy were 2% vs. 4% for the 60 mL/min subgroup and 1% vs. 4% for the > 60 mL/min subgroup. Rates of grade 3/4 pneumonia were 15% vs. 6% for the 60 mL/min subgroup and 9% vs. 2% for the > 60 mL/min subgroup. In the 60 mL/min and > 60 mL/min subgroups, infusion reactions were observed in 27% (Grade 3/4: 5%/0.7%) and 29% (Grade 3/4: 4%/0.5%), respectively. **Discussion:** D in combination with VMP prolongs progression-free survival, induces deep responses, and demonstrates acceptable tolerability regardless of baseline renal function. **Conflicts of interest:** AC has no conflicts of interest to disclose.

560 PERFIL IMUNOFENOTÍPICO DO MIELOMA MÚLTIPLO EM SERGIPE: RESULTADOS PRELIMINARES

Silva NL[a], Pinheiro LHS[a], Santos WM[a], Carneiro DL[a], Passos OCMB[b], Schimieguel DM[a]

[a] *Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil*
[b] *Centro de Oncologia Oswaldo Leite, Hospital de Urgência de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil*

Objetivos/Justificativa: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica que apresenta proliferação clonal excessiva de plasmócitos na medula óssea. Representa 1% dos tipos de cânceres no mundo e 10% das neoplasias hematológicas. Pode ser iniciado a partir de translocações cromossomais e mutações genéticas, acarretando na produção de variantes clonais de plasmócitos. O MM é caracterizado pela hipercalcemia sérica, disfunção renal, anemia, lesões ósseas, infiltração de células plasmáticas malignas e presença de imunoglobulinas anormais no sangue e/ou urina. O perfil imunofenotípico clonal das células plasmáticas pode ser avaliado a partir da restrição da cadeia leve Kappa/Lambda por imunofluorescência, imuno-histoquímica ou citometria de fluxo. **Material e métodos:** Foram estudados inicialmente cinco pacientes adultos, do sexo masculino e feminino, com suspeita clínica de MM, provenientes do Centro de Oncologia Oswaldo Leite do Hospital de Urgência de Sergipe. Atendendo aos dispositivos legais, o trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Foram realizadas análises morfológicas e imunofenotípicas em amostras de sangue periférico e medula óssea. O perfil imunofenotípico foi determinado com base no painel do Grupo Brasileiro de Citometria de Fluxo (GBCFlux): CD19FITC, CD56PE, CD45PercP, CD38APC, Kappa FITC, Lambda PE, CD57FITC, CD117PE, CD20PercP, CD22APC, HLA-DRFITC, CD138PE, CD45PercP, CD33APC, CD79aPE, IgGPercP, IgMAPC. As análises foram realizadas em citômetro de fluxo Fluorescence Activated Cell Analyser (FACScan, San Jose, CA, USA), com aquisição de 50.000 eventos totais, levando-se em consideração os parâmetros FOWARD SCATTER (FSC), que avalia o tamanho celular, e SIDE SCATTER (SSC), que avalia a complexidade celular. **Resultados:** Dos cinco pacientes, um apresentou pancitopenia, dois apresentaram anemia, discreta leucocitose e plaquetopenia, e dois não apresentaram alteração quantitativa nas três linhagens celulares. A análise morfológica da medula óssea de um dos pacientes demonstrou hiperplasia com 95% de plasmócitos neoplásicos. A imunofenotipagem revelou que o CD56 foi positivo em todos os casos, CD79b foi positivo em quatro casos, o CD38 em três casos e a imunoglobulina de superfície IgG em um caso. Houve

também um predomínio de cadeia leve do tipo Kappa. **Discussão:** Os plasmócitos neoplásicos do mieloma, assim como os plasmócitos normais, expressam CD138 e CD38. Não costumam expressar em sua superfície os antígenos de células B, como CD19, CD20 e CD22. Nesse aspecto, o MM difere das outras doenças linfoproliferativas de células B que normalmente expressam esses marcadores. Os resultados confirmam que os plasmócitos neoplásicos apresentam forte expressão de CD38 e CD56, e predomínio de cadeia leve do tipo Kappa, conforme já descrito na literatura. A relação entre as cadeias leves é de grande importância para diagnóstico e prognóstico do mieloma múltiplo, além de auxiliar no diagnóstico diferencial com os casos de linfomas não Hodgkin e da macroglobulinemia de Waldenström. **Conclusão:** Concluiu-se, a partir desse estudo, que a citometria de fluxo é uma ferramenta auxiliar válida, principalmente nos casos em que as alterações morfológicas não são tão evidentes, podendo também auxiliar no prognóstico dos pacientes com mieloma. Contudo, são necessários mais pacientes para determinar a frequência dos marcadores imunofenotípicos nos indivíduos diagnosticados com mieloma múltiplo no estado de Sergipe.

561 SÍNDROME DE POEMS: RELATO DE CASO

Silva CLOE, Carmo CBCD, Alves NMM, Rezende MJA, Ferreira AG, Malta LBB, Santos JKF, Grattapaglia RPA, Neto JVP, Mascarenhas CDC

Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil

Síndrome de POEMS trata-se de uma síndrome rara, caracterizada por apresentar Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, Proteína M e alterações de pele. É também conhecida como Síndrome de Crow-Fukase. A maior parte dos casos ocorre entre em indivíduos do sexo masculino, entre a quarta e quinta décadas de vida. O objetivo do trabalho foi relatar o caso de uma paciente com Síndrome de POEMS que apresentou febre intermitente de origem indeterminada por cinco anos, antes do diagnóstico. **Relato de caso:** Paciente feminino, 51 anos, natural do Rio de Janeiro, teve início de febre alta, intermitente e sudorese profusa em maio de 2013, associada à Gamapatia Monoclonal e submetida a prova terapêutica com Colchicina e antibioticoterapia, sem melhora. Em 2015, constatou-se uveíte bilateral e parestesia/hiperestesia em MMSS/II e dois episódios de Herpes-zóster acometendo face anterior e posterior do tórax. Em extensa investigação, por meio de exames de imagem e laboratoriais observou-se na EFPSE: Alb = 4,78 / Gama = 1,18 (pico monoclonal = 0,43), sem evidências de doenças linfoproliferativas. Iniciou-se investigação para Síndrome de POEMS, com confirmação do diagnóstico após resultado de aumento de VEGF (623,5pg/mL) e presença de componente monoclonal IgG/KAPPA e proliferação monoclonal de plasmócitos intersticial. Iniciou-se QTx com pulsoterapia com Ciclofosfamida 1.000 mg 15/15 dias, início em 27/07/2016, com boa resposta clínica (controle das manifestações da doença), porém sem redução efetiva da Prot M – toxicidade em TGI (controlada) e SNC (com quadro de migrânia), substituída por QTx com Velcade + Dexa + Azatioprina: redução de 45% da ProtM, porém com persistência dos "sintomas inflamatórios" (febre e mialgia) e modificada para QTx com Velcade + Dexa 40 mg/sem: redução lenta e progressiva da Proteína M, atingindo critérios de Resposta Parcial Muito Boa após ciclo 4, com melhora dos sintomas inflamatórios e doença estável. Após 7 ciclos, tendo em vista a resposta objetiva e a doença mantendo-se estável desde o ciclo 4, foi dado como concluído o esquema de tratamento, mantendo avaliação e reestagiamento em 3 meses. No caso descrito, foi possível observar os sinais e sintomas clássicos e secundários da Síndrome de POEMS, que pode ser confundida com outras condições que cursam com polineuropatia e desordens de células plasmáticas como o Mieloma Múltiplo e a Gamopatia Monoclonal de significado indeterminado ou a Polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica e, portanto, o diagnóstico diferencial é imprescindível para estabilização da doença e melhora na sobrevida do paciente.

562 FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF-) EM CÉLULAS-TRONCO DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO: POSSÍVEL PREDITOR DE PIOR PROGNÓSTICO?

Oliveira ST[a], Martins LNGF[b], Pellissier FT[b], Santos SD[b], Costa IC[b], Pavanelli WR[b], Panis C[a]

[a] *Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil*

[b] *Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil*

Objetivo: A proposta deste trabalho foi avaliar o perfil das citocinas, fator de necrose tumoral alfa (TNF-), interferon gama (IFN-) e fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- 1) em amostras de células-tronco de pacientes portadores de mieloma múltiplo submetidos a um mesmo protocolo de mobilização e coleta de células-tronco. **Materiais e métodos:** As amostras de células-tronco foram obtidas após mobilização com fator estimulador de granulócitos e macrófagos (GSF-GM) e armazenadas em freezer a -80ºC até o momento das análises. A dosagem de citocinas (IFN- , TNF- e TGF- 1) foi realizada através de *kit* comercial (eBiosciences), com limite de detecção de 2 pg/mL. **Resultados:** Os níveis de TNF- apresentaram-se significantemente reduzidos em pacientes com idade acima de 50 anos. Observamos ainda que a quantidade de 2 microglobulina é diretamente proporcional ao aumento do TNF- e, desse modo, pacientes com 2 microglobulina muito alta se apresentam com maior quantidade de TNF-. Outro resultado encontrado foi que pacientes sem plasmocitoma apresentaram níveis maiores de IFN-. Ainda, pacientes caracterizados com resposta completa apresentaram menores níveis de IFN- quando comparados àqueles com resposta parcialmente completa. Em relação à sobrevida, pacientes que foram a óbito apresentaram maiores níveis de TNF- quando comparados aos pacientes que permaneceram vivos no intervalo estudado. O TGF- 1 não apresentou variações significantes. **Discussão:** Sabe-se que o TNF- é regulador da liberação de várias citocinas, sendo elas a IL-6, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), 2 microglobulina, dentre outros. A presença do TNF- é importante na diferenciação de células B na medula óssea, que são secretadas pelas células plasmáticas neoplásicas. Sabemos ainda que a quantidade de TNF- é determinada em relação ao número de células plasmáticas neoplásicas existentes e, diante disso, já foram observados níveis intersticiais maiores de TNF- em pacientes com mieloma múltiplo em estadiamento mais avançado, assim como na presente pesquisa. **Conclusão:** Nossos dados sugerem que existe uma relação entre os níveis aumentados de TNF- e parâmetros de pior prognóstico, como óbito e incidência da doença em indivíduos mais jovens. Mais estudos sobre o tema são necessários, visto que o TNF- pode ser um marcador tumoral representativo de prognóstico em pacientes com mieloma múltiplo.

563 SÍNDROME DE POEMS: RELATO DE CASO

Schuh DC[a], Carlotto FM[a], Garcia AL[a], Gelain AP[a], Reche CD[a], Bortholacci FL[a], Pasqual HM[a], Almeida D[a,b]

[a] *Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil*

[b] *Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil*

Objetivo: Relatar caso de Síndrome de POEMS em paciente feminina, além de discutir brevemente os principais aspectos clínicos desta incomum doença. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de prontuário. **Resultados:** Paciente feminina, 59 anos, foi internada devido a quadro de perda progressiva da motricidade dos membros inferiores de forma simétrica, com aproximadamente 2 meses de evolução, associados a comprometimento da sensibilidade das pernas e pés, incapaz de deambular sem apoio. Teve episódio de queda da própria altura durante internação, com fratura em membro inferior esquerdo, região da fíbula distal. Entre os exames complementares realizados, eletroforese de proteínas evidenciou banda monoclonal e HBLA b27 presente; eletroneuromiografia apresentou polineuropatia periférica difusa mista axonal. Paciente encaminhada à Hematologia. A investigação então revela diagnóstico compatível com Síndrome de POEMS, devido à presença de polineuropatia, lesão esclerótica óssea e proteína monoclonal, apesar de não apresentar aumento orgânico e infiltração de medula óssea. Iniciou uso de protocolo com Melfano e Prednisona e relata, ainda, alteração de força de membros inferiores e mãos com parestesias, embora sem progressão. Paciente segue em acompanhamento ambulatorial. **Discussão:** A Síndrome de POEMS, também conhecida como mieloma osteoesclerótico, Síndrome de Crow-Fukase ou Síndrome de Takatsuki, refere-se a uma neoplasia de plasmócitos caracterizada pela presença de polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas (*skin changes*), condições estas que constituem o acrônimo "POEMS". Outras condições costumam estar também presentes, como lesões osteoescleróticas, doença de Castleman, derrame pleural, ascite, edema periférico, papiledema, eritrocitose, trombocitose e baqueteamento digital. Neuropatia periférica e gamopatia monoclonal estão presentes em todos os pacientes, lesões osteoescleróticas e doença de Castleman costumam ser encontradas na maioria dos casos. A

exata incidência da síndrome é desconhecida, devido à complexidade e ao caráter multissistêmico das manifestações clínicas. A doença é mais comum em homens, sendo 50 anos a idade média de incidência. O quadro clínico peculiar e a maior sobrevida média dos pacientes distinguem a Síndrome de POEMS do mieloma múltiplo. A etiologia da Síndrome de POEMS ainda não está totalmente elucidada. O diagnóstico desta síndrome dá-se por meio de um sistema de critérios, divididos em critérios maiores e menores. Os critérios maiores são polineuropatia e doença monoclonal de plasmócitos, enquanto os menores referem-se a lesões osteoescleróticas, doença de Castleman, derrame pleural, ascite, edema periférico, papiledema, eritrocitose, trombocitose e baqueteamento digital. Para que seja estabelecido o diagnóstico é necessária a presença dos dois critérios maiores e, pelo menos, um critério menor. O tratamento de escolha para Síndrome de POEMS ainda não está bem estabelecido. As principais opções são radioterapia, corticosteroides e agentes alquilantes, na forma de quimioterapia de altas doses com transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. **Conclusão:** Relacionar a Síndrome de POEMS entre os diagnósticos diferenciais quando quadros clínicos como o do presente relato se manifestam é importante, visto que o reconhecimento precoce desta síndrome facilita a redução da morbidade.

564 UM CASO DE NEOPLASIA MALIGNA PRIMÁRIA MÚLTIPLA: MIELOMA MÚLTIPLO E LIPOSSARCOMA

Faial LCM[a,b], Santos DAE[b], Von-Held AR[b], Faial CSG[a], Silva RMCRA[a], Pereira ER[a]

[a] *Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[b] *Hospital Universitário São José do Avaí, Itaperuna, RJ, Brasil*

Objetivo: Relatar um caso síncrono de lipossarcoma bem diferenciado e mieloma múltiplo. O estudo justifica-se pela raridade da associação entre uma malignidade sólida e uma hematológica. **Material e método:** Os dados foram extraídos do prontuário da paciente. **Resultado:** Mulher de 42 anos, negra, com anemia, proteína alta, albumina baixa e gamaglobulina elevada na eletroforese de proteínas, proteína monoclonal IgG e cadeia leve Kappa na imunofixação sérica, diagnosticada com mieloma múltiplo em aspirado de medula óssea, 26% do material de setor linfoplasmocitário hipercelular, quase sua totalidade de plasmócitos. Ao diagnóstico, a ultrassonografia de abdome revelou massa com 14 cm de diâmetro em fossa ilíaca direita, indolor à palpação profunda durante exame físico, sendo atribuída manifestação extramedular da doença de base. Iniciado protocolo ciclofosfamida, dexametasona e talidomida. Em 8 meses, a paciente evoluiu com resposta parcial, mas houve aumento progressivo do abdome associado a constipação intestinal, náusea, hiporexia e sensação de saciedade precoce. A tomografia computadorizada elucidou massa heterogênea com densidade de gordura medindo 17 x 13 cm em fossa ilíaca. Submetida a laparotomia com biópsia incisional, a imuno-histoquímica revelou a expressão para p16, MDM2, CDK4, proteína S-100, consistente com Tumor Lipomatoso atípico – Lipossarcoma bem diferenciado. A paciente recebeu tratamento do lipossarcoma com protocolo ifosfamida e doxorrubicina, simultaneamente a do mieloma múltiplo com protocolo bortezomib e dexametasona, evoluindo com remissão completa do mieloma múltiplo. Após a quimioterapia citorredutora seguiu-se a ressecção completa da massa. No momento, assintomática, na fila do transplante autólogo de medula óssea como consolidação terapêutica. **Discussão:** A neoplasia maligna primária múltipla é uma condição rara, caracterizada pela ocorrência concomitante ou sucessiva de duas ou mais malignidades primárias com distintas particularidades histológicas – síncrona: intervalo de aparecimento entre a neoplasia secundária e a neoplasia primária inferior a seis meses, e metacrônica: intervalo superior a seis meses. A ocorrência síncrona é rara e menos usual a associação de tumor sólido com malignidade hematológica. A ocorrência de neoplasia maligna primária múltipla guarda relação com a predisposição genética, a história familiar de câncer, a condição de imunossupressão instalada, a desregulação da liberação de citocinas e o estado inflamatório crônico subjacente. Entre as malignidades hematológicas associadas a tumores sólidos destacam-se o mieloma múltiplo, a leucemia linfocítica crônica, o linfoma não Hodgkin e a síndrome mielodisplásica; seja pela imunossupressão subjacente, seja pela terapia da doença primária. Entre as neoplasias secundárias sólidas posteriores ao diagnóstico do mieloma destacam-se o câncer de mama, câncer colorretal, melanoma, câncer geniturinário, próstata e neoplasia pulmonar e sarcoma. Portadores de mieloma com neoplasias secundárias possuem prognóstico reservado. **Conclusão:** Trata-se de um caso síncrono de mieloma múltiplo e lipossarcoma. A abordagem terapêutica difere entre essas duas neoplasias malignas. Logo, o reconhecimento dessa ocorrência incomum auxilia no diagnóstico precoce e preciso para o tratamento adequado o mais cedo possível, medida que corrobora para minimizar as possíveis comorbidades subjacentes e fortalecer um promissor prognóstico.

565 STEW IN ITS OWN JUICE: PROTEIN HOMEOSTASIS MACHINERY INHIBITION REDUCES CELL VIABILITY IN MULTIPLE MYELOMA CELL LINES

Oliveira MB, Sanson LFG, Eugênio AIP, Colleoni GWB

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

Background: Multiple myeloma (MM) cells accumulate in the bone marrow and produce enormous quantities of immunoglobulins, causing endoplasmatic reticulum stress and activation of protein handling machinery, such as heat shock protein (HSP) response, autophagy and unfolded protein response (UPR), to guarantee tumor cells' survival. **Aims:** The aim of this study was to figure if the use of bortezomib in combination with other drugs that increase the proteotoxic stress could reduce cell viability compared with bortezomib alone. **Methods:** We evaluated cell lines' viability (MTT assay), genes (qPCR), and protein expression (Western blot) after treatment with bortezomib (B) in combination with HSP70 (VER-15508) and autophagy (SBI-0206965) or UPR (STF-083010) inhibitors in two MM cell lines. **Results:** For RPMI-8226, after 72 hours of treatment with B+VER+STF or B+VER+SBI, we observed 15% of viable cells, but treatment with B alone was more effective (90% of cell death). For U266, treatment with B+VER+STF or with B+VER+SBI for 72 hours resulted in 20% of cell viability and both treatments were better than treatment with B alone (40% of cell death). After both triplet combinations, RPMI-8226 and U266 presented overexpression of XBP-1, a UPR protein, suggesting that it is acting as a compensatory mechanism in an attempt by the cell to handle the otherwise lethal large amount of immunoglobulin overload. **Discussion:** U266 is known to be resistant to bortezomib; moreover, these two cell lines (U266 and RPMI-8226) have different genetic backgrounds, which might explain why their behavior was different. U266 cell line could be sensitized to bortezomib treatment by a combination of compounds that putatively induce additional ER stress, such as an IRE1 inhibitor or autophagy inhibitor. This was not observed with the RPMI-8226 cell line, which is sensitive to bortezomib alone. A higher expression of XBP-1 might indicate that UPR is acting as a compensatory mechanism in an attempt by the cell to handle the large amount of immunoglobulin production. Recently, it has been suggested that UPR is involved with most hallmarks of cancer, for instance, sustaining proliferative signals, deregulating cellular energetics, resisting cell death, genome instability and mutations, inducing angiogenesis, activating invasion and metastasis, tumor promoting inflammation and avoiding immune destruction, thus indicating that the UPR has a pivotal role in initiating and maintaining the tumor. **Conclusions:** Our in vitro results provide additional evidence that combinations of protein homeostasis inhibitors might be explored as treatment options for MM.

566 OSTEONECROSE DE MANDÍBULA SECUNDÁRIA A USO DE BIFOSFONATO: RELATO DE CASO

Gomes ACF[a], Cortez MLM[a,b], Carvalho TA[b,c], Almeida AWA[a], Magalhães SS[c]

[a] *Biocor Instituto, Nova Lima, MG, Brasil*
[b] *Santa Casa da Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Hospital Socor, Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é uma doença hematológica que pode causar doença óssea lítica, levando à diminuição da qualidade de vida. Os bisfosfonatos, principalmente intravenosos, como pamidronato e ácido zoledrônico, prolongam o tempo até o desenvolvimento das complicações ósseas, mas podem levar a efeitos adversos, como a osteonecrose de mandíbula (ONM). **Objetivos:** Relatar o caso clínico de um paciente que desenvolveu ONM associado a uso de ácido zoledrônico. **Materiais e métodos:** Foi realizada pesquisa em prontuário para relatar o caso do paciente e feita revisão bibliográfica nas bases de dados

PubMed e Scielo para o estudo. **Relato:** Paciente masculino de 61 anos, com diagnóstico de MM e lesões líticas. Iniciada quimioterapia associada a Ácido Zoledrônico. Apresentava saúde bucal precária, e cursou com lesão mandibular suspeita de plasmocitoma. Tratado com radioterapia, mas evoluiu com fístula. Foi submetido a transplante de medula óssea e mantido tratamento conservador pela situação clínica. Posteriormente, evidenciado ONM, com realização de tratamento cirúrgico radical. **Discussão:** O MM pode causar destruição óssea mediada por osteoclastos, resultando em complicações como fratura, compressões vertebrais e necessidade cirúrgica, que levam à dor e diminuem a qualidade de vida. Os bisfosfonatos são usados para inibir a função dos osteoclastos e bloquear a formação de lesões. Os intravenosos, como pamidronato e ácido zoledrônico, prolongam o tempo até o desenvolvimento dessas complicações. Podem levar a efeitos adversos, como a rara e potencialmente grave OMN, causada por incapacidade de o tecido ósseo reparar-se e se remodelar frente a quadros inflamatórios, tornando-se mais sujeito a infecções. Os fatores de risco são cirurgia ou lesão periodontal, corticosteroides, potência da droga, pobre higiene oral, entre outros. O tempo médio de indução da ONM no paciente que faz uso de zoledronato é de 9 meses; nosso paciente levou 8 meses. O diagnóstico é feito pela história de uso de bisfosfonatos e osso exposto na região maxilofacial por mais de 8 semanas. O exame de imagem determina a extensão da necrose, presença de osteomielite e exclui outras etiologias. O zoledronato é o mais efetivo, mas tem maior risco para o desenvolvimento de ONM. A idade mediana é de 68 anos, dois terços desenvolvem lesão mandibular, e um terço maxilar, sendo os dados compatíveis com o paciente apresentado. O estadiamento baseado em achados clínicos e radiográficos pode direcionar a terapia local e sistêmica. Pacientes devem receber exame odontológico preventivo e estudo radiográfico antes da terapia. A prevenção é a melhor abordagem para o tratamento. A interrupção da droga não oferece benefício imediato, mas em longo prazo pode estabilizar áreas de necrose, reduzir o risco de novas lesões e sintomas. Deve-se avaliar o risco/benefício para guiar a terapia em uma base individualizada, considerando laserterapia, desbridamento cirúrgico, antibióticos e controle radiográfico. **Conclusão:** O MM traz grande morbidade devido às complicações ósseas. Os bifosfonatos melhoram a qualidade de vida, porém podem ter efeitos adversos graves. A OMN ocorre com mais frequência durante o uso do ácido zoledrônico, associado a fatores predisponentes. A melhor forma de tratamento é a prevenção, com o objetivo de reduzir o aparecimento de lesões orais, reconhecer e tratar infecções precocemente para evitar o desenvolvimento do quadro.

567 INFUSÃO DE NOVENTA MINUTOS DE DARATUMUMABE: RELATO DE CASO

Andrade KR, Baratto B, Tomaz SL, Deus MC, Camargo JD, Silva WA

Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de infusão de Daratumumabe em 90 minutos, seguindo o padrão descrito no artigo "Ninety-minutes Daratumumab infusion is safe in multiple myelome " para tratamento de paciente com diagnóstico de Mieloma Múltiplo. **Materiais e métodos:** Consulta ao prontuário eletrônico do paciente e revisão bibliográfica. **Resultado:** Paciente B.F.F., sexo masculino, 66 anos, 93 kg, com diagnóstico de Mieloma Múltiplo IgG lambda e componente lambda livre em dezembro de 2015. Atualmente em tratamento com protocolo DRd (Pollux): Daratumumabe 16 mg/kg no D1, Revlimid (Lenalidomida) 25 mg (ClCr 30-60 mL/min/1,73 m² dose ajustada para 10 mg do D1 ao D21), dexametasona 40 mg (acima de 75 anos dose pode ser ajustada para 20 mg) semanalmente. Após o paciente ter realizado 3 ciclos de Daratumumabe sem intercorrências, foi sugerido pela equipe multiprofissional a redução do tempo de infusão, baseado no protocolo proposto por Barr et al. O regime de pré-medicação usado foi Paracetamol 750 mg VO e Difenidramina 50 mg IV, seguido de dexametasona 20 mg VO e 1.488 mg de Daratumumabe em 550 mL de SF IV. Ao todo, 20% da dose do medicamento (correspondente a 297,6 mg) foram infundidos durante os primeiros 30 minutos na velocidade de 220 mL/h, e os 80% restantes (1.190,40 mg) foram infundidos em 1 hora na velocidade de 440 mL/h, totalizando 90 minutos de infusão. Os sinais vitais do paciente foram aferidos de 15 em 15 minutos durante a primeira hora da infusão, e aumentado para 30 minutos após esse período inicial. Os sinais vitais não mostraram alteração significativa durante e após o término da infusão, com uma média de temperatura de 35,9°C, frequência respiratória de 17,75 respirações por minuto, frequência cardíaca de 75 batimentos por minuto, pressão arterial sistólica de 115 mmHg e pressão arterial diastólica de 72,5 mmHg, enfatizando assim, mais uma vez, o perfil de segurança desse protocolo. **Discussão:** Estratégias como essa, para diminuir o tempo da infusão, reduzem os recursos de saúde utilizados, como tempo de internação ou de atendimento ambulatorial e avaliações da equipe multiprofissional. Além disso, também impactam a retomada da rotina de vida do paciente, que tende a acontecer de maneira mais rápida, sendo assim uma estratégia válida em todos os aspectos. Embora tenha o intuito de otimizar o tempo e os recursos empregados nestes procedimentos, é importante destacar a necessidade de treinamento e conhecimento da equipe multiprofissional acerca do medicamento e manejo de possíveis toxicidades, para que o paciente esteja sempre em segurança. **Conclusão:** O protocolo seguido não trouxe prejuízo ao paciente quando comparado às infusões dos ciclos anteriores, mas apenas trouxe benefício, uma vez que otimizou o tempo de internação e os recursos da equipe. As discussões sobre atualizações de ferramentas de cuidados permitem melhorias no processo assistencial e só podem ocorrer quando existe uma equipe multiprofissional, integrada e com foco no cuidado ao paciente.

568 PESQUISA DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA POR CITOMETRIA DE FLUXO MULTIPARAMÉTRICA DE NOVA GERAÇÃO (NGF) EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO APÓS O TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Salgado ABS[a], Pontes RM[b], Pimenta G[c], Dutra HS[d], Magalhães RJP[c], Costa ES[e], Maiolino A[a]

[a] *Serviço de Hematologia Clínica, Faculdade de Medicina, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina e Serviço de Citometria (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[c] *Serviço de Hematologia Clínica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[d] *Instituto de Ciências Biomédicas, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[e] *Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Objetivo: Com o surgimento de novas estratégias terapêuticas e da sobrevida no mieloma múltiplo (MM), ganha relevância o estudo de fatores prognósticos que possam personalizar as escolhas terapêuticas, tal como a detecção de doença residual mínima (DRM). Recentemente, o grupo EuroFlow desenvolveu a metodologia Next Generation Flow – "NGF, citometria de fluxo com abordagem para a detecção da DRM com alta sensibilidade e padronizada, além de permitir uma avaliação global das populações residuais normais da medula óssea pós-tratamento. Por isso, nosso objetivo foi implantar e avaliar a DRM por NFG em pacientes com MM após Transplante Autólogo de Células-tronco Hematopoiéticas (TACTH) e comparar com as técnicas convencionais de quantificação de componente de proteína monoclonal (Ptn-M) no soro. **Materiais e métodos:** Foram coletadas 25 amostras de medula óssea de pacientes – 10 M e 15 F, com mediana de idade de 60 anos (41 a 71 anos), 100 dias pós TACTH (D+100), atendidos no HUCFF/UFRJ, no período de 10/2015 a 05/2018. Protocolos de indução foram 8 CTD e 17 VCD. Além da detecção de DRM NGF, foram utilizados os critérios convencionais de resposta ao tratamento. Todas as amostras de MO foram submetidas a Bulk Lysis e marcadas com uma combinação de 10 anticorpos monoclonais otimizados em 2 tubos (8 cores) – Painel NGF MM DRM (EuroFlow-IMF) e Adquiridas 10^7 de células por amostra utilizando o equipamento FACS Canto II (BD). Os dados foram analisados no software Infinicyt® (versão 2.0, Cytognos). **Resultados:** A sensibilidade de detecção de DRM alcançada pela NGF foi de 10^6 células em 100% dos casos, e em todos foi possível encontrar fenótipos aberrantes associados a mieloma (aplicabilidade de 100%). Em 52% dos pacientes (13/25), a DRM foi positiva (maior que 10^6). Na coorte de 25 pacientes, a sobrevivência livre de eventos (SLE) foi de 75%, e a sobrevida global foi de 100% em 2 anos (mediana de acompanhamento). Quando estratificados por DRM, pacientes com DRM- tiveram 100% de SLE-2anos, enquanto os com DRM+ tiveram 50% de SLE-2anos, porém tal diferença não foi estatisticamente significativa. Dos 25 pacientes avaliados, 64%

(16/25) estavam em resposta completa (CR) ou CR estrita (sCR), sendo que, destes, 38% (6/16) apresentavam DRM+. De modo contrário, entre os 36% (9/25) com resposta parcial ou com doença estável, o percentual de DRM+ foi significativamente maior 78% (7/9), p = 0,05. Os dois pacientes com DRM- e reposta parcial tiveram a amostra de medula óssea hemodiluída (detectada por meio da diminuição do percentual de mastócitos), e ambos se encontram sem recaída ou progressão (13 e 5 meses). **Discussão:** Apesar do pequeno número de pacientes estudados, a detecção de DRM por NGF foi implantada com alta sensibilidade e padronização. Nenhum dos pacientes com DRM- recaiu ou faleceu, enquanto metade dos pacientes com DRM+ apresentaram recaída ou progressão. Além disso, dentre os pacientes que atingiram CR/sCR, a DRM- esteve significativamente associada com maior SLE em 26 meses; estes resultados estão em acordo com resultados internacionais. **Conclusão:** Com base na literatura, essa é a primeira descrição de implementação de DRM por NGF em instituições brasileiras, com resultados semelhantes aos internacionalmente encontrados. Para uma maior compreensão do significado clínico dos nossos resultados, será necessário o aumento da casuística e do tempo de acompanhamento.

569 PERFIL LABORATORIAL DO MIELOMA MÚLTIPLO: ESTUDO DE CASO

Almeida SF[a], Albertim GJB[b], Oliveira MM[b], Vilar EC[b], Brito JS[b], Silva KMF[a,b]

[a] *Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Aracaju, SE, Brasil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna de origem hematopoiética. Mais de 90% dos casos ocorrem após os 50 anos. No Brasil, 60 anos é a idade média dos pacientes ao diagnóstico, com maior ocorrência no sexo masculino e discreto predomínio na raça negra. Corresponde a cerca de 1% das neoplasias em geral, representando cerca de 10-15% das neoplasias hematológicas. É uma doença clonal de plasmócitos que, via de regra, produzem em excesso um tipo especíco de proteína relacionada à imunoglobulina humana, denominada proteína monoclonal M, paraproteína ou pico-M. Clinicamente, a doença apresenta sinais como hipercalcemia, insuciência renal, anemia e lesão óssea, abreviados com a sigla CRAB (*calcium, renal failure, anaemia, bonepain*). Objetivou-se descrever o perl laboratorial utilizado para diagnóstico de uma paciente com mieloma múltiplo. Trata-se de um estudo descritivo, com abordagem qualitativa, do tipo estudo de caso. Os dados foram coletados do prontuário físico de paciente em tratamento no hospital da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE-Recife), com admissão em 2016. Ao mielograma foram encontrados 7% de plasmócitos, onde a maioria era anômala, apresentando inclusões citoplasmáticas azurófilas, compatível com Bastonetes semelhantes a Auer. As quanticações pela eletroforese de proteínas séricas (EFPS) foram feitas durante todo o período de acompanhamento, mostrando valores de proteínas totais e o pico monoclonal na fração gama devido à produção exacerbada de imunoglobulinas não funcionais pelos plasmócitos anômalos. O estudo radiográfico revelou lesões osteolíticas no osso do crânio na região mandibular e na calota craniana, bem como foram vistas lesões dispersas pelos úmeros, escápulas, clavículas e na coluna vertebral como foco maior. Apesar de o acometimento renal ser característico dessa patologia, a análise de creatinina mostrou-se normal durante o período avaliado. Os principais parâmetros do hemograma não evidenciaram alterações significativas. Constatou-se a importância da elucidação do perfil laboratorial do MM para um diagnóstico precoce, para que haja um prognóstico adequado e, assim, ser possível traçar um planejamento terapêutico, visando a qualidade de vida do doente, por ser uma neoplasia que ainda não apresenta cura.

570 CUTANEOUS INVOLVEMENT IN MULTIPLE MYELOMA IN THE ERA OF PROTEASOME INHIBITORS: HAS THE DISMAL PROGNOSIS CHANGED?

Piazera FZ[a], Feijo M[a], Regina M[a], Sartorelli A[b], Nonino A[c], Vasconcelos RS[c], Carneiro MJ[c]

[a] *Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil*
[b] *Diagnose Laboratório de Anatomia Patológica, Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[c] *Centro de Tratamento de Câncer de Brasília (CETTRO), Brasília, DF, Brazil*

Introduction: Cutaneous plasmacytic infiltration in multiple myeloma (MM) is a rare clinical condition, usually associated with a high burden of malignant cells and a poor prognosis. The clinical management of the secondary infiltration of the MM does not have a standard optimal therapeutic regimen. **Material and method:** We present a 3-case series of MM with cutaneous involvement and a wide range of clinical manifestations and dismal prognosis after cutaneous involvement. **Results:** Case 1) A 55-year-old man presenting with symptomatic MM, IgG- kappa, Durie-Salmon IIIA stage, and International Prognosis 3 (albumin 2.5 g/dL and beta-2-microglobulin 4.7 g/dL). He was treated with CyBORD, 4 cycles with complete response. Subsequently, he underwent HSCT whose conditioning was performed with MEL 200 mg/m^2 and infusion of 12 x 10^6 CD34/kg cells. After HSCT, he remained in complete response and maintenance with bortezomib. After 4 months, he developed erythematous infiltrated plaque that evolved to an exophytic tumor [c1] on the left posterior axillary line. In addition, sudden spinal cord compression on T12 level whose radiological investigation demonstrated bone plasmacytoma was also observed. Decompressive laminectomy and skin lesion biopsy were performed, which confirmed the presence of cutaneous infiltration by MM. Hence, the patient received a third-line treatment with DVd. The patient's renal function deteriorated and his skin lesions showed progressive growth. Eventually he became septic and died. Case 2) A 76-year-old man diagnosed with IgA/lambda secreting MM with Durie Salmon IIIA and ISS II. His initial treatment consisted of an association of melphalan, prednisone and bortezomib, which resulted in complete remission. A few months later, the patient relapsed, thus leading to further treatment with lenalidomide and dexamethasone. At that moment, the patient showed no response and underwent a regimen containing carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone, which was unsuccessful. The association of daratumumab, melphalan and dexamethasone was used after he developed renal failure and cardiovascular impairment and skin lesions over his legs were noted. A fine needle aspiration was performed, and a microscopic analysis showed signs of cutaneous plasmacytosis, thus confirming cutaneous infiltration by MM. The patient developed multiple organ failure after sixty days of the onset of such cutaneous lesions. Case 3) A 50-year-old woman with a diagnosis of IgA secretory MM, Durie Salmon IIIB, ISS 3 (albumin 2.0 g/dL and beta-2 microglobulin 10 mg/dL). Initial therapeutic approach was performed with thalidomide and dexamethasone. A partial response with stabilization of heavy and light chain monoclonal protein. A few months later, her condition deteriotated. Thus, a protocol with CYBORD was introduced. Despite treatment, she developed purplish plaques and nodules on the left anterior chest wall and over both arms, which evolved with rapid growth. Biopsy of the cutaneous lesions was performed, which revealed an extramedullary plasmacytoma. Afterwards, a more aggressive therapeutic regimen was applied containing melphalan, vincristine, cyclophosphamide and methylprednisolone, with no clinical response. Ultimately, she died of sepsis. **Conclusion:** In our experience, the use of these drugs has not translated into additional survival for patients, underscoring the role of skin involvement as a poor prognostic factor. **Keywords:** Myeloma; skin.

571 PLAQUETOPENIA COMO APRESENTAÇÃO INICIAL EM MIELOMA SMOULDERING: RELATO DE CASO

Castro MF[a], Linhares MA[a], Lima AFC[a], Viana YG[a], Gonalves LMM[b], Junior AFB[b], Oliveira RAG[a], Siva GF[a]

[a] *Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil*
[b] *Hospital Aldenora Bello, São Luís, MA, Brasil*

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de plasmócitos na medula óssea associada à presença de proteína monoclonal no soro e/ou na urina, além de disfunção em órgãos-alvo. O termo smouldering é designado a doença em casos com achados laboratoriais compatíveis e ausência de lesão em órgãos-alvo. O MM contribui com 1% de todas as variantes neoplásicas, sendo a segunda mais comum de origem hematológica. Sua incidência gira em torno de 1 a cada 100 mil habitantes, com sutil predomínio no sexo masculino e cerca de 98% dos casos em indivíduos acima de 40 anos. **Objetivo:** Descrever um caso de mieloma múltiplo smouldering com apresentação atípica de plaquetopenia isolada.

Relato de caso: Paciente AFV do sexo masculino, com 58 anos, deu entrada no hospital Aldenora Bello em abril de 2016 com quadro de plaquetopenia isolada para investigação. Não apresentava sintomas, e na ocasião foi identificado no hemograma Hb: 12,9 g/dL Leucócitos: 7.240/mm^3 (diferencial normal) e plaquetas: 126.000/mm^3. O hemograma foi repetido em seguida, com recuperação espontânea da discreta plaquetopenia inicial. Após 2 anos, retornou ao serviço com novo episódio de plaquetopenia, sem sintomas associados. Apresentava ao hemograma Hb: 13,2 g/dL, Leucócitos: 4.960/mm^3 (diferencial normal) e plaquetas 124.000/mm^3. Foram excluídas causas secundárias, inclusive com FAN negativo e sorologias virais negativas para hepatite C, hepatite B e vírus da imunodeficiência adquirida humana (HIV). Foi identificado, na eletroforese de proteínas séricas, um pico monoclonal em região de gamaglobulina de 4,2 g/dL, e no aspirado da medula óssea, 18% de plasmócitos clonais. O inventário ósseo e a pesquisa de lesões de órgãos relacionadas à doença foram negativos. **Conclusão:** Os quadros de mieloma múltiplo deflagrados por manifestações autoimunes isoladas são raros na literatura científica, e dados acerca de sua incidência e prognóstico ainda são escassos, o que impacta na abordagem do paciente e na qualidade de vida ofertada a este. Portanto, a suspeição diagnóstica deve ser levantada precocemente, reduzindo as morbidades relacionadas a lesões de órgãos desta patologia incurável.

572 MIELOMA MÚLTIPLO E PLASMOCITOMA EXTENSO EM CALOTA CRANIANA DE PACIENTE COM APENAS 31 ANOS

Moura MCB[a], Assis RA[a,b,c], Freitas AEFDR[a], Cavalcante APF[a], Lira CNS[a], Cruz DTS[a], Cortez GSD[a]

[a] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*
[b] *Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Recife, PE, Brasil*
[c] *Hospital do Câncer de Pernambuco, Recife, PE, Brasil*

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é caracterizado pela proliferação neoplásica de plasmócitos na médula óssea, produzindo uma imunoglobulina monoclonal sérica ou urinária e promovendo disfunção orgânica. Tem uma incidência de 6 casos em cada 100 mil pessoas/ano e mediana de idade de 70 anos. Assim, apenas 37% dos pacientes são diagnosticados com menos de 65 anos, sendo extremamente rara a apresentação naqueles com menos de 30 anos, possuindo essa população um prognóstico ainda pouco conhecido. **Objetivos:** Relatar caso de MM em estágio avançado em paciente com 31 anos. **Resultados:** Paciente com 31 anos, sexo feminino, e história de tumoração em região parietal posterior de calota craniana de crescimento progressivo há cerca de 1 ano, associada com perda de peso acentuada e fadiga. No período, alguns episódios infecciosos de trato respiratório e urinário foram relatados, além de dores em região lombar. Exames iniciais evidenciaram anemia grave, já com necessidade transfusional, descrição de *rouleaux* eritrocitário, hipercalcemia sintomática, além de aumento de globulinas e proteinúria importante. Eletroforese de proteínas que revelou extenso pico monoclonal em região de gamaglobulinas, dosagem de IgG sérica de 64,13 g/L (valor de referência de 7-16 g/L), Beta-2-microglobulina 8,37 mg/L e albumina de 2,25 g/dL. A biópsia de medula óssea foi compatível com Mieloma Múltiplo, já que mielograma inadequado por hemodiluição. Realizou tomografia de tórax e abdome com presença de múltiplas lesões osteolíticas e ecocardiograma com hipertrofia ventricular esquerda concêntrica, mas FE preservada, e sem referência a infiltração amiloide. RNM cranioencefálica demonstrou volumoso processo expansivo com componentes intra e extracranianos, promovendo osteólise com exuberante componente de partes moles, caracterizado por apresentar sinal intermediário em T1 e T2, medindo cerca de 6,8 x 6,7 x 6,2 cm. Diante de quadro sistêmico, foi aventada a possibilidade de plasmocitoma e tentou-se biópsia, porém a equipe de neurocirurgia optou por não abordar, devido à alta vascularização da lesão. Dessa forma, a paciente foi classificada como Mieloma Múltiplo sintomática com DS: IIIA e ISS: 3, e foi iniciada terapia com dexametasona em altas doses enquanto todos os exames eram concluídos, e em seguida foi prescrito o esquema disponível no serviço, composto por ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (CTD), obtendo-se boa resposta clínica até o momento. Paciente segue aguardando radioterapia de plasmocitoma em calota craniana. **Conclusões:** Adultos jovens com MM frequentemente apresentam-se com plasmocitoma extramedular ao diagnóstico e é incomum possuírem doença assintomática, quando comparados com a população de idade mais avançada. Neste sentido, apesar de mais raro na população abaixo de 40 anos, o MM torna-se um diagnóstico diferencial na investigação de massas tumorais, especialmente se houver destruição óssea associada e forem excluídas outras causas etiológicas mais comuns nessa faixa etária. O tratamento de escolha e o prognóstico ainda não são claros, devido à escassez de casos, mas baseiam-se nos preceitos de sempre considerar a escolha inicial com vistas à realização de consolidação com TMO autológo. Em geral, tem-se observado uma maior sobrevida nesses indivíduos de menor idade, quando o diagnóstico é realizado em estágios mais precoces, possivelmente devido ao melhor *status performance* e menor número de comorbidades associadas, propiciando assim melhor tolerância às terapias instituídas.

573 ANÁLISE DA SEGURANÇA E EFICÁCIA DE DARATUMUMABE EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DA CIDADE DE JOÃO PESSOA

Vieira GHNR[a], Caminha BL[a], Farias DN[a], Nunes RP[a], Neto JFB[a], Almeida PHCO[b], Pimenta MBF[c], Teixeira DCQ[c], Pimenta FCF[a]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPb), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*
[c] *Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil*

Introdução: Daratumumabe é uma imunoglobulina humana monoclonal que tem como alvo células de mieloma que expressam o receptor CD38. É capaz de induzir morte celular tumoral por meio de citotoxicidade e fagocitose. **Objetivos:** Avaliar eficácia e tolerabilidade de Daratumumabe em pacientes em acompanhamento no serviço de hematologia do Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa-PA. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo realizado a partir de um ensaio clínico multicêntrico em fase 3 de monoterapia com Daratumumabe na dose de 16 mg/kg com pacientes maiores de 18 anos e refratários a três linhas anteriores de tratamento, incluindo um inibidor de proteassoma (PI) e um imunomodulador (IMiD), ou cuja doença é duplamente refratária. Os dados foram obtidos de prontuários e do banco de dados iMedidata, e tabulados em planilhas no programa Excel e analisados pelo programa IMB SPSS 22. **Resultados:** Foram avaliados 9 pacientes e 7 selecionados para iniciar tratamento, sendo 4 (57,1%) do sexo masculino e 3 (42,9%) do feminino. A mediana de idade foi de 63 anos. O *status performance* ECOG foi de 0 em 6 (85,7%) pacientes e 1 em 1 (14,3%) paciente. Cinco pacientes (71,4%) apresentavam-se no estádio II. O tipo de componente monoclonal mais comumente identificado foi a imunoglobulina (Ig) G em 71,4% (n = 5). A mediana de tempo desde o diagnóstico inicial de mieloma foi de 5 anos, e 71,4% (n = 5) dos pacientes já apresentavam lesões ósseas durante a triagem. A terapia sistêmica mais utilizada previamente foi o esquema VCD (velcade, ciclofosfamida e dexametasona), utilizado por 6 pacientes (85,7%). A mediana de duração do tratamento com Daratumumabe durante o estudo foi de 4 meses. Todos os pacientes apresentaram ao menos um evento adverso após o uso de Daratumumabe, porém apenas 3 eventos resultaram na interrupção da infusão da medicação, a citar, broncoespasmo e tosse (grau 2), hipertensão (grau 2) e dispneia (grau 3). Nenhum efeito adverso levou a óbito ou à interrupção do tratamento. O evento adverso mais comum foi o desenvolvimento de infecção do trato respiratório superior (N = 4 ou 57,1%). Em relação aos índices hematimétricos, a maioria dos eventos adversos foi de grau 1 ou 2, e houve melhora dos parâmetros nos pacientes que concluíram o estudo. Foram relatados 3 óbitos após a interrupção do tratamento por progressão da doença, sendo a média de sobrevida global desde o início do tratamento de 14,14 meses. Nenhum dos 7 pacientes obteve resposta completa rigorosa, completa ou parcial muito boa de acordo com os critérios de resposta do International Myeloma Working Group (IMWG), porém 2 pacientes apresentaram doença estável. **Discussão:** O emprego de Daratumumabe em monoterapia demonstrou eficácia promissora em pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário; além disso, mostrou segurança considerável em monoterapia. Os pacientes que conseguiram manter a doença estável obtiveram respostas duradouras, continuando o tratamento com Daratumumabe, mesmo após a conclusão do ensaio clínico.

Conclusão: Apesar dos avanços obtidos no tratamento de mieloma com inibidores de proteassoma e imunomoduladores, o prognóstico para pacientes com doença recidivada/refratária persiste reservado. Diante disto, o anticorpo monoclonal Daratumumabe, por meio de um novo mecanismo de ação, mostra-se como uma alternativa propícia para esses casos.

574 MIELOMA MÚLTIPLO COM PICO BICLONAL NA FRAÇÃO BETA À ELETROFORESE DE PROTEÍNAS: RELATO DE CASO

Pereira KD[a], Leite PHCM[b], Borges AVAE[b], Nascimento CTD[c], Lima DPA[a], Formiga LLD[d], Cavalcanti JAL[a], Feitosa TBF[e], Oliveira MCC[a], Figueiredo SS[a]

[a] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil*
[c] *Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande, Campina Grande, PB, Brasil*
[d] *Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil*
[e] *Universidade Federal da Paraíba (UFPb), João Pessoa, PB, Brasil*

Objetivos: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica na qual um clone plasmocitário se acumula na medula óssea (MO), gerando imunoglobulinas monoclonais, ou fragmentos dessas, chamados proteína M. Com essa infiltração, são gerados danos ósseos, diminuição da hematopoiese, risco de infecções, até envolvimento neurológico, como a compressão medular. Frequentemente é precedido por Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) e tem apresentado aumento de sua incidência devido à melhoria no acesso aos meios diagnósticos, assim como a maior expectativa de vida da população. Seu estadiamento é feito com base nos níveis séricos de 2 microglobulina e albumina, constituindo o Sistema Internacional de Estadiamento (ISS). Possui melhor prognóstico quando diagnosticado precocemente, tendo como tratamento imunomoduladores até mesmo o transplante de células hematológicas, de acordo com terapia individualizada. O estudo visa relatar o caso de um paciente portador de MM, revelando, à eletroforese de proteínas, um pico biclonal de betaglobulinas, necessitando investigação, contribuindo ainda mais para o estudo e entendimento de uma patologia pouco explicada na literatura. **Material e métodos:** As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico dos métodos diagnósticos aos quais o paciente foi submetido e revisão da literatura. **Resultados:** PS, 47 anos, masculino, pintor há 30 anos. Deu entrada no serviço de Clínica Médica do Hospital Municipal Santa Isabel (João Pessoa-PB), em janeiro/2018, queixando-se de perda de força nas pernas há 20 dias. Relatava lombalgia com irradiação para membro inferior esquerdo há 8 meses, com início de fisioterapia por hipótese diagnóstica de cifose torácica, mas evoluiu com paraplegia após 6 meses, ficando acamado e apresentando lesão por pressão em região sacral, que infectou e apresentou necrose à admissão, além de perda ponderal de 10 kg em 20 dias. Ex-tabagista há 1 ano, com carga tabágica aproximadamente 25 maços/ano. Ao exame físico apresentou perda de tônus da musculatura de membros inferiores e de sensibilidade ao nível de T10, e ausência de massas e visceromegalias abdominais. Realizada análise bioquímica do sangue, apresentando anemia normocítica e normocrômica e hipercalcemia corrigida de 12,9 mg/dL, beta-2-microglobulina de 9,5 mcg/mL e albumina de 2 g/dL (ISS estágio 3). Mielograma evidenciou MO hipocelular e plasmocitose de 26%. A eletroforese de proteínas demonstrou pico biclonal na fração beta. Foi realizada ressonância magnética nuclear da coluna vertebral evidenciando múltiplas lesões líticas e blásticas, determinando compressões nos níveis torácico e lombar, com sinais de fraturas patológicas nos corpos de T5 e T10. As tomografias computadorizadas de tórax e abdome complementaram os achados de espessamento irregular dos septos interlobulares no pulmão direito, sugerindo disseminação linfangítica, e fraturas patológicas em ambos colos dos fêmures. **Discussão:** A clínica evidenciada foi compatível com MM, embora o paciente estivesse fora da epidemiologia mais frequente, entre 60 e 70 anos e, assim, não ocorreu diagnóstico precoce e a patologia só foi detectada em fase avançada, conferindo mau prognóstico. **Conclusão:** O presente caso descreveu um achado peculiar na eletroforese de proteínas, raramente visto na prática médica diária, uma vez que sugere a coexistência de dois clones plasmocitários, podendo conferir pior prognóstico.

575 EXPRESSÃO DE C-MYC NO MIELOMA MÚLTIPLO – UM MARCADOR DE PIOR PROGNÓSTICO? RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Mesquita CA, Valviesse VRGA, Silva FM, Goveia LMC, Guimarães LA, Ribeiro SDM, Milito CB, Azambuja D, Maiolino A, Magalhães RJP

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

Objetivos: Relatar a rara apresentação do mieloma múltiplo anaplásico em paciente com imuno-histoquímica positiva para C-MYC. **Material e métodos:** Utilizou-se revisão do prontuário físico e eletrônico, assim como revisão da literatura. **Resultados:** JSO, 74 anos, com diagnóstico de mieloma múltiplo em janeiro de 2016, com plasmocitoma em osso ilíaco (infiltração plasmocitária, CD138+, Kappa+), pico monoclonal (no sangue: 1,57 g/dL e urina: 0,32 g/dL), com imunofixação IgG Kappa, com aspirado de medula óssea mostrando 20% de plasmócitos. Realizou biópsia de medula óssea, que não confirmou infiltração de plasmócitos. Não apresentava anemia, disfunção renal, nem hipercalcemia. O inventário ósseo mostrou lesões líticas em: corpos vertebrais de C1 C2, C7, D10, escápulas e fêmures. O estadiamento Durie Salmon foi IIA e o escore prognóstico ISS, I. Realizou FISH em aspirado de medula óssea com resultado normal e LDH ao diagnóstico apresentava-se normal (235 mg/dL), com ISS modificado de bom prognóstico (I). Foi submetido a tratamento com radioterapia (800 cGy) e quimioterapia (esquemas: MPTal – Melfalano, Prednisona e Talidomida por seis ciclos, CTD – Ciclofosfamida, Talidomida e Dexametasona por seis ciclos, com duração total de 12 meses), com resposta parcial muito boa. Foi submetido a duas novas linhas de tratamento (VCD – Bortezomibe, Ciclofosfamida e Dexametasona por um ciclo e CED – Ciclofosfamida, Etoposídeo e Dexametasona por três ciclos), no entanto o paciente apresentou linfonodomegalia cervical, axilar e supraclavicular. Realizou biópsia de linfonodo axilar direito com o diagnóstico de mieloma anaplásico, com positividade para CD138, EMA, CD56, c-Myc em mais de 90% e KI67 em mais de 90%. Apresentava LDH de 1.114 mg/dL na recaída. Foi iniciado tratamento com esquema VDT-PACE (Bortezomib, Dexametasona, Talidomida, Cisplatina, Doxorrubicina, Ciclofosfamida e Etoposide) em dois ciclos e um ciclo de VMP (Bortezomib, Melfalano e Prednisona), com redução significativa das linfadenomegalias e do linfedema em membro superior direito, com resposta clínica completa em duas semanas. No entanto, a doença evoluiu com aparecimento de lesões cutâneas nodulares em tórax e membro superior direito. Realizou biópsia da lesão cutânea com resultado semelhante ao apresentado no linfonodo: infiltração plasmocitária com as mesmas características. O paciente evoluiu com piora clínica e, em tratamento paliativo, evoluiu a óbito em 26/06/2018. **Discussão:** O Mieloma Múltiplo é doença caracterizada por proliferação de plasmócitos associada a proteína M sérica e/ou urinária e possíveis lesões orgânicas relacionadas. A presença de células plasmablásticas ou anaplásicas está associada com prognóstico menos favorável. Apesar de os escores de prognóstico terem apontado para uma doença de bom prognóstico, o paciente evoluiu de forma desfavorável, com envolvimento cutâneo e linfonodal, e progressiva. A presença do C-MYC, marcador imuno-histoquímico relacionado à t(12;15), é considerado marcador de mau prognóstico e aparece durante a progressão de doença, podendo ser um preditor de pior resposta ao tratamento e de baixa sobrevida. **Conclusões:** Este relato torna-se relevante por apresentar paciente com evolução desfavorável e presença de marcador considerado de mau prognóstico.

576 O IMPACTO DE NOVAS TERAPIAS NO TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Martinolli TSR[a], Carvalho BPL[a], Rodrigues ALM[a], Nascimento DMD[a], Sato EC[a], Moreira FP[a], Gadelha MSM[a], Lira YG[a], Sampaio PCM[b]

[a] *Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil*
[b] *Centro de Tratamento Oncológico, Belém, PA, Brasil*

Objetivo: Demonstrar a importância de novas terapias no avanço do tratamento de mieloma múltiplo e o impacto destas no quadro clínico. **Método:** Trata-se de um relato de caso de paciente diagnosticado com Mieloma Múltiplo atendido em um centro de tratamento oncológico em Belém do Pará. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 60 anos, iniciou quadro de dor óssea intensa em coluna torácica, em setembro de 2010. No rastreamento, foram observadas insuficiência renal, anemia e lesões ósseas. Realizou-se biópsia óssea compatível com mielo-

ma múltiplo IIIB em fevereiro de 2011. A conduta inicial foi a associação de dexametasona, bortezomibe e ácido zoledrônico no período de março de 2011 até agosto de 2017, com melhora das dores óssea. Durante esse tempo, paciente realizou dois transplantes de medula óssea autólogo, o primeiro em setembro de 2011 e o segundo em abril de 2015. Contudo, evoluiu com progressão da doença em junho de 2016, sem benefício de novo transplante. Devido a toxicidade da quimioterapia e de infeções recorrentes, optou-se pelo protocolo com daratumumabe, carfilzomib e dexametazona em agosto de 2017. Atualmente, paciente segue tratamento no décimo ciclo deste protocolo, com estadiamento IIA, melhora das comorbidades e pouca reação de toxicidade. **Discussão:** Mieloma Múltiplo (MM) permanece sendo um câncer incurável das células plasmáticas da medula óssea, uma vez que por meio de uma série de alterações genéticas mutacionais, a célula plasmática clonal evolui e, eventualmente, a maioria dos pacientes se tornará resistente ao tratamento. No entanto, a sobrevida global de pacientes com MM aumentou dramaticamente na última década. Isso se deve, em parte, ao uso de drogas que diferem da quimioterapia tradicional em seus mecanismos exclusivos de ação, os quais surgiram de uma melhor compreensão genômica do desenvolvimento do MM, das mudanças cromossômicas e do microambiente da medula óssea. Esses agentes incluem inibidores do proteossoma – como o carfilzomib, o qual se liga exclusivamente ao proteossoma 26S e anticorpos monoclonais, e o dacetuzumab, o qual atua na regulação negativa do receptor da interleucina-6 (IL-6), tornando as células não responsivas à estimulação da IL-6 e induzindo a morte celular nas linhagens de células do MM. Os tratamentos combinados associam corticosteroides com fármacos imunomoduladores e inibidores de proteossomas, potencializando os benefícios desses agentes e possibilitando maior sobrevida aos pacientes. **Conclusão:** Portanto, o presente caso demonstra os benefícios das novas terapêuticas para pacientes com Mieloma Múltiplo refratárias ao tratamento convencional, ressaltando a necessidade de novos estudos, a fim de garantir a melhor sobrevida e qualidade de vida aos pacientes.

577 EVALUATION OF MONOCLONAL PROTEINS AT PRESENTATION AND MONITORING IN IGA MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Meyer MT[a], Cáceres JGG[b], Neves LKA[c], Deluca GD[d], Pratt TJR[e], Apelt MJG[f], Barúa CLC[g], Soares EM[h], Delgado F[h]

[a] *Dirección Meyer Lab (ML)*
[b] *Docencia e Investigación ML*
[c] *Hematología HCIPS*
[d] *Área laboratorio ML*
[e] *Área Biología Molecular ML*
[f] *Biología Molecular UNNE Argentina*
[g] *Área Automatizado ML*
[h] *The Binding Site Latinoamérica*

Background: The serum protein electrophoresis (SPE) is a well-known tool used to evaluate monoclonal immunoglobulins (Igs) in patients with monoclonal gammopathies. Many times, the monoclonal Ig migrates to the region and this could lead to a difficult interpretation and quantification of the monoclonal protein due to co-migration effects with transferrin and complement proteins. This is a common feature for IgA monoclonal proteins in multiple myeloma (MM) patients. Hevylite® is a novel tool that measures specific pairs of heavy/light chains, such as IgAκ and IgAλ, and can provide information on clonality based on IgAκ/IgAλ ratios which have shown a great sensitivity for quantification. **Aim:** To evaluate the performance of the Hevylite® assay on the detection and specific quantification of IgAκ and IgAλ levels, and to compare these results with traditional SPE at patient presentation and during the monitoring of therapy. **Results:** We analyzed 15 serum samples of MM patients at presentation and 53 serum samples at follow-up in our institution. At presentation only 53% of the samples had monoclonal proteins detected by SPE, while Hevylite® showed a sensitivity of 87% of detection for the same samples, showing abnormal IgAκ/IgAλ ratios which demonstrate clonality on the serum samples tested. During the patients' follow-up, the evaluations of IgAκ and IgAλ levels and the IgAκ/IgAλ ratio were performed, and a better sensitivity was observed for the detection and quantification of monoclonal proteins when Hevylite® was compared to SPE. We also evaluated 55 samples from MM IgA patients during their monitoring and observed that Hevylite® was able to corroborate abnormal results in 65% of the samples while SPE corroborated only 24% of them. This difference was clinically validated, thus showing that Hevylite® had a better sensitivity to detect and quantify these monoclonal proteins, with the advantage of detecting the monoclonal proteins even in low concentrations when there are problems with the SPE in the detection and/or interpretation, and also, thanks to the use of an automated platform for analysis, obtaining robust data. **Conclusions:** Only 53% of SPE assays performed in patient samples showed a measurable monoclonal protein, meaning that many MM samples were not able to be evaluated with this technique in our cohort. Hevylite® assay, on the other hand, showed abnormalities in 87% of the samples at initial presentation, demonstrating enhanced sensitivity and specificity, allowing us to have a better way to manage the patients. During the monitoring, Hevylite® results showed better detection and better clinical correlation than SPE. In our study, although having a small number of patients, Hevylite® showed to be a useful tool for diagnosis and monitoring for MM patients. Additionally, we were able to obtain intact immunoglobulin levels (IgAκ +IgAλ) which are correlated with medical records and clinical history of the patients.

578 UTILITY OF SERUM FREE LIGHT CHAINS QUANTIFICATION IN DIAGNOSIS OF MONOCLONAL GAMMOPATHIES

Martínez-Baos D[a], Aguirre AT[b], Germán IL[a], Alarcón SI[a], Pérez EJV[b], Díaz IP[b], Soares EM[c], Barroeta E[c]

[a] *Departamento de Hematología y Oncología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*
[b] *Laboratorio Clínico, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*
[c] *The Binding Site Latin America*

Background: Diagnosis of monoclonal gammopathies (MG) requires the identification of a monoclonal protein that could be an intact immunoglobulin, a free light chain or a combination of both. According to the International Myeloma Working Group (IMWG), the evaluation of the serum proteins using a combination of techniques that includes electrophoreses, immunofixation and quantification of free light chains (FLC) increases the possibility of identification of the monoclonal component. **Aim:** The study sought to evaluate the impact of FLC quantification in the differential diagnosis of patients with suspicion of monoclonal gammopathy using Freelite® chain assay. **Methods:** From January 2015 to June 2016, 42 patients with suspicion of monoclonal gammopathy admitted to the Institute were identified and included in the study. Serum samples of the patients were taken for the quantification of the parameters to evaluate (serum protein electrophoresis, immunofixation, urine immunofixation) and importantly FLC quantification using the Freelite® chain assay. Other studies such as Congo Red were applied for other specific diagnosis. **Results:** We evaluated 42 patients with suspicion of MG. In 10 (24%) of them, the quantification of serum FLC was determinant to discard MG or to guide to the final diagnosis. Of all the 42 patients, we identified 29 (69%) cases with MG: 23 with Multiple Myeloma (2 non-secretory and 3 associated to amiloidosis), 3 Waldenström macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, 2 AL amyloidosis and 1 plasmatic cell leukemia. The final diagnoses of non-MG patients were: 1 amyloidosis AA, 1 cardiac transthyretin amyloidosis, 2 non-specified amyloidosis, 1 Unicentric Castleman Disease (UCD), 1 non-Hodgkin lymphoma, 1 gastric adenocarcinoma, 1 renal disease, 2 osteomyelitis, 1 pneumonia, 1 Sjögren syndrome, and 1 pulmonary embolism. **Conclusion:** In this study the use of combined traditional laboratory tests including Freelite® in serum helped guide to the diagnosis of different MG, including MM and AL amyloidosis. Its sensitivity and sensibility allowed to confirm or exclude different cases of suspected MG, increasing the precision of diagnosis in 24% of the cases. Giving the impact that the FLC quantification had in the detection of monoclonal protein and the possibility of achieving an early diagnosis in more cases, our results endorse the incorporation of this diagnostic test into the initial screening for MG in our population, as international guidelines currently suggest.

579 O USO DO MÉTODO DE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL COMO FERRAMENTA NA IDENTIFICAÇÃO DE ANORMALIDADES CROMOSSÔMICAS EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Silva FB, Trevisan P, Topazio BA, Queiroz LB, Ortigara N, Fontenele ES, Sousa TA, Jesus ALDC, Barbosa JA, Cornélio DA

Sabin Medicina Diagnóstica, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia citogeneticamente heterogênea caracterizada pela proliferação de células plasmáticas clonais com manifestações clínicas como lesões ósseas, anemia, hipercalcemia, insuficiência renal e aumento do risco de infecções. Anormalidades citogenéticas no MM afetam todo o curso da doença, desde a evolução da malignidade, resposta à terapia e prognóstico. A estratificação de risco realizada pelo The International Myeloma Working Group – IMWG – incluiu as anormalidades citogenéticas para definição da categoria alto risco em mieloma múltiplo. **Objetivo:** Descrição de anormalidades cromossômicas definidas pelo método de citogenética convencional em seis (6) casos de pacientes com neoplasia de células plasmocitárias. **Métodos:** As células de medula óssea de pacientes com neoplasia de células plasmocitárias foram cultivadas *in vitro* em curto prazo e por 72 horas. Os cromossomos metafásicos com banda GTW foram analisados no sistema de cariotipagem BandView (ASI), e os cariótipos foram descritos de acordo com o ISCN 2016. **Resultados:** Caso 1: Paciente do sexo feminino, 44 anos, apresentou dois clones não relacionados, um com deleção no braço curto do cromossomo 17, e outro clone com monossomia do cromossomo 3 e presença de dois cromossomos marcadores, as anormalidades foram observadas em três metáfases do paciente em ambos os clones descritos (46,XX,del(17)(p13)[3]/47,XX,-3,+2mar[3]/46,XX[24]); Caso 2: Paciente do sexo feminino, 35 anos, apresentou um clone com a presença de uma alteração estrutural envolvendo o cromossomo 1q21 observada em apenas duas células (46,XX,t(1;18)(q21;q11.2)[2]/46,XX[43]); Caso 3: Paciente do sexo masculino, 69 anos, apresentou cariótipo com material adicional no braço longo do cromossomo 1q43-q44 (46,XY,add(1)(q43-44)[7]/46,XY[16]); Caso 4: Paciente do sexo masculino, 57 anos, apresentou cariótipo complexo com a presença de cinco anormalidades estruturais, uma das anormalidades envolvendo o cromossomo 14q32 (48,XY,dic(1;1)(q4?4;p11),der(6)t(6;?8)(p23;q?22),-8,t(9;10;?)(q13;q26;?),-13,der(14)t(14;?)(q32;?),der(14)t(14;?)(q32;?),+15,+15,+16,-19,-20,+22[cp9]/93-95,slx2[2]/ 46,XY[19]); Caso 5, Paciente do sexo masculino, 65 anos, apresentou cariótipo complexo com hiperdiploidia e a presença de três anormalidades estruturais (5257,XY,- 1,der(2)t(2;?)(p?23;?),der(5)t(5;?12)(q31;q13),+9,del(12)(p1?1.2),+15,+22,+7mar,inc[cp4]/46,XY[11]; Caso 6: Paciente do sexo feminino, 63 anos, apresentou cariótipo complexo poliploide com a presença de sete anormalidades estruturais. Entre as alterações, foi observada uma deleção no braço curto do cromossomo 1 e uma translocação envolvendo o cromossomo 14q32 (77-85,XX,-X,-X,+1,+1,del(1)(p13),dic(1;18)(p13;q23)x2,del(6)(q13)x2,-7,-7,-8,9,9,der(9)t(9;?)(p12;?)x2,-10,-11,del(12)(q14)x2,-13,-13,-14,-14,-der(14)t(14;?)(q32;?)x2,-16,-16,-17,del(17)(q25),-18,-18,-21,+5-11mar[cp20]. Em neoplasias, a heterogeneidade clonal tem sido implicada como um mecanismo que direciona o desenvolvimento e a progressão tumoral. Os casos aqui apresentados reforçam a importância do cariótipo convencional na identificação de anormalidades em mosaico baixo, na definição de complexidades e de anormalidades recorrentes importantes no seguimento e estratificação de risco de pacientes com mieloma múltiplo.

580 MUTAÇÃO DO GENE BRAF V600E E TERAPIA-ALVO EM NEOPLASIAS PLASMOCITÁRIAS: RELATO DE DOIS CASOS

Seiwald MCN[a], Farias MC[b], Seguro FS[b], Siqueira SAC[c], Fatobene G[a], Duffles GBA[a], Martinez GA[b], Rocha V[a,b]

[a] *Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A mutação oncogênica do BRAF V600E produz ativação constitutiva da via de sinalização RAS-RAF-MEK-ERK com estimulação do crescimento, diferenciação e sobrevida celular. Apesar de incomum em neoplasias plasmocitárias, ela tem maior importância por ser um alvo terapêutico e ter impacto prognóstico. A associação de mieloma múltiplo (MM) com esta mutação sugere que estes subclones possuem vantagens sobre os demais, tornando-se dominantes e desencadeando doença mais agressiva. O vemurafenib, inibidor do BRAF mostrou-se eficaz em estudo fase 2, que incluiu 8 pacientes com MM politratados e refratários, apresentando toxicidade aceitável, 14% de resposta global nas primeiras 8 semanas e 71% de resposta clínica subjetiva. **Objetivo:** Descrever a nossa experiência em neoplasias plasmocitárias com mutação do BRAF V600E. **Materiais e métodos:** Análise de prontuários de dois pacientes diagnosticados com neoplasia plasmocitária associada à mutação do BRAF V600E. **Resultados:** Caso 1: mulher de 43 anos com fortes dores ósseas, extenso conglomerado linfonodal na região cervicotorácica esquerda, lesões osteolíticas com componentes de partes moles e algumas fraturas patológicas. Apresentava anemia, DHL > 3.000UI/L, pico monoclonal sérico (0,2 g/dL) e urinário (0,05 g/L) Kappa livre, sorologia HIV negativa e mielograma com 9,2% de plasmócitos. A biópsia da massa mostrou infiltrado CD138+, CD38+, CD20-, CD3+, CD56+/-, MUM1+, Ki67 70%, k+, -, EBER-, HHV8- e ALK-, compatível com mieloma plasmablástico. Caso 2: homem de 52 anos com massa em região de ombro direito, lesão esternal no PET-CT e pico monoclonal sérico de 0,78 g/dL. O mielograma mostrava 30% de plasmócitos clonais CD38+, MUM1+, CD56+, +. Diagnosticado como MM IgA. Ambos os pacientes foram refratários à terapia. A primeira foi refratária a 4 ciclos de DT-PACE e 2 ciclos de VTD-PACE, evoluindo com progressão da massa linfonodal e acometimento cutâneo. O segundo foi submetido a 6 linhas de terapia: VCD, radioterapia e transplante de medula óssea (TMO) autólogo, VTD, Rd e daratumumab, sendo refratário e apresentando novos plasmocitomas. Optamos por pesquisar a mutação BRAF V600E nos plasmocitomas, que se mostrou positiva nos dois casos. Iniciado vemurafenib em ambos os casos. A primeira evoluiu com importante redução da massa, regressão das lesões cutâneas e normalização do DH; entretanto, após 6 semanas, evoluiu com nova progressão. O segundo atingiu resposta completa, realizando consolidação com TMO alogênico. Ambos os pacientes foram a óbito, a primeira após 8 semanas do início da terapia por progressão de doença, e o segundo após 15 meses por TRM pós-transplante sem evidência de doença. **Discussão:** O sequenciamento completo do genoma tem mostrado incidência de 4-6% de BRAF V600E no MM. Estes pacientes têm alta incidência de doença extramedular e pior prognóstico, com doença refratária ou curta duração de resposta e menor sobrevida global. Um estudo fase 2 de vemurafenib mostrou resposta discreta em pacientes politratados. A associação com inibidores de MEK pode ser uma opção interessante, objetivando maiores e sustentadas taxas de resposta. **Conclusão:** O MM com doença extramedular apresenta respostas insatisfatórias às novas terapias, tornando importante a identificação de outras vias de sinalização com potencial alvo terapêutico. A mutação do BRAF V600E no MM está associada à doença mais agressiva, e o uso do vemurafenib pode ser uma escolha atrativa para este grupo de pacientes.

581 PERFIL CLÍNICO, LABORATORIAL E TERAPÊUTICO DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO ADMITIDOS EM SERVIÇO MÉDICO DO INTERIOR DO ESTADO DE SÃO PAULO

Puls ML[a], Puls AAL[b]

[a] *Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil*
[b] *Clínica Gastro-Hematológica Ararense, Araras, SP, Brasil*

Introdução e objetivos: O mieloma múltiplo (MM) é a mais importante gamopatia monoclonal, caracterizado por neoplasia plasmocitária com envolvimento multifocal do esqueleto, podendo se propagar para linfonodos e sítios extranodais em fases mais tardias. Tem interesse médico-científico, uma vez que é causa de 1% de todos os óbitos por câncer no Ocidente. Este artigo teve como objetivo conduzir um estudo transversal baseado em dados clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos dos pacientes com MM admitidos em serviço médico de hematologia do interior do Estado de São Paulo. **Material e métodos:** Estudo descritivo, transversal e observacional realizado a partir de dados obtidos através da análise de prontuários eletrônicos de portadores de MM admitidos e atendidos de janeiro de 2012 a dezembro de 2017 por profissionais médicos hematologistas de serviço médico es-

pecializado em hematologia do interior paulista. As amostras anatomopatológicas de esfregaço sanguíneo, punção de medula óssea (MO) e biópsia de MO foram avaliadas morfologicamente, e foi analisado o perfil laboratorial. Foram incluídos pacientes vivos, maiores de 18 anos, portadores de MM, com confirmação patológica e laboratorial (eletroforese de proteínas séricas e imunoeletroforese urinária), e excluídos pacientes que evoluíram a óbito antes da coleta de dados, menores de 18 anos e sem confirmação. Dados foram comparados com informações disponíveis na literatura científica especializada, obtidas nas bases de dados Medline (acessada via PubMed), Scielo, Scopus, Lilacs e Cochrane Library. **Resultados:** Dos 122 pacientes admitidos na instituição, 112 preencheram critérios de inclusão para participar do estudo. O ano de mais admissões foi 2015 (50 pacientes), e o de menor foi 2013 (10 pacientes). Do total, 82 eram masculinos e 30 eram do sexo feminino, sendo 69 negros. Idade média de 69 anos (extremos de 63 e 90 anos). Cento e um pacientes (90,17%) apresentaram dor óssea, 81 (72,32%) apresentaram proteinúria de Bencen Jones, 80 (71,42%) apresentaram hipercalcemia, e quase todos os pacientes, com exceção de 4, apresentaram anemia. O estadiamento de Durie-Salmon se apresentou principalmente em IIIA (57 casos; 50,89%) e IIIB (25; 22,32%). A maioria dos pacientes era portadora do tipo de MM segundo componente M por IgG (81 casos; 72,32%), seguido de IgA (22; 19,64%) e cadeia leve isolada (8; 7,14%). Um paciente apresentou tipo IgD. Pacientes elegíveis a transplante (57%) submeteram-se a tratamento com esquema RVD seguido de transplante autólogo de células-tronco, enquanto pacientes inelegíveis ao transplante foram tratados com melphalan, prednisona e bortezomib. Ao todo, 18% dos pacientes evoluíram após quimioterapia com neuropatia periférica, necessitando substituir bortezomib por carfilzomib. A radioterapia direcionada foi aplicada nos pacientes com lesão óssea dolorosa (61% dos casos) ou fratura patológica (22% dos casos). **Discussão:** Nossos dados estão em concordância com as principais características epidemiológicas do MM, afligindo principalmente pacientes do sexo masculino, de idade superior a 60 anos e negros. Os quadros clínicos de dor óssea estiveram presentes em nossos pacientes, eventualmente justificando radioterapia direcionada, conforme descrito na literatura. Os tipos segundo componente M respeitaram a ordem usual. **Conclusão:** O MM afetou principalmente pacientes masculinos, negros e idosos com quadros de anemia e dor óssea, sendo o tipo mais frequente, segundo componente M, o IgG.

582 USO DO DARATUMUMABE EM PACIENTES RECAÍDOS/REFRATÁRIOS A MIELOMA MÚLTIPLO: EXPERIÊNCIA DE DOIS CENTROS NA VIDA REAL

Santos JSLRD[a], Aguiar GS[a], Almeida MR[b], Dias ALMS[b], Peres AL[b], Neves PCC[b], Matos IP[a], Santos J[a,c], Arruda MGB[a,c], Hungria VT[b], Crusoe EQ[a,c]

[a] *Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[b] *Clínica São Germano, São Paulo SP, Brasil*
[c] *Clínica CEHON-Oncologia D'or, Salvador BA, Brasil*

Objetivo: Avaliar taxas de resposta e sobrevida de pacientes com mieloma múltiplo recaídos e/ou refratários (MMRR), submetidos a esquemas terapêuticos com daratumumabe (D) em associação com dexametasona (d) e lenalidomida (R) ou bortezomibe (V) ou carfizomibe (K). **Material e métodos:** Levantamento de dados em prontuários de pacientes com MMRR tratados com combinação de Dara, análise de dados demográficos, cálculo de taxas de resposta pelo IMWG 2016 e sobrevida global (SG). Programa SPSS versão 21.0 IBM®. **Resultados:** Foram avaliados 26 pacientes de 2 centros do Brasil. No total, 73,1% dos pacientes eram brancos. Mediana de idade ao diagnóstico de 63 (35-77) anos. Predominância de pacientes do sexo masculino (69%). Estadiamento ISS-2 = 26,9%, ISS-3= 30,8%, e estadiamento de DSS-3A/B = 84,6%. O daratumumabe foi utilizado a partir da segunda linha terapêutica, sendo que um percentual mais significativo (26,9%) o utilizou como terapia de terceira linha. Dos seis (6) pacientes que utilizaram esquemas baseados em daratumumabe em segunda linha, a taxa de resposta global foi de 64% (sendo que um atingiu resposta completa, e um resposta parcial muito boa). A mediana de sobrevida dos pacientes que utilizaram daratumumabe, bortezomibe e dexametasona (DVd) ainda não foi atingida, enquanto naqueles que o esquema proposto foi daratumumabe, lenalidomida e dexametaxona (DRD), a mediana foi de 81 meses (p = 0,25), considerando a data do diagnóstico. Considerando a SG do início do daratumumabe, para os pacientes que utilizaram na primeira recaída ainda não foi atingida a mediana, contra 13 meses dos que utilizaram após terceira linha (p = 0,03). Não houve diferença na SG quanto ao uso do daratumumabe em primeira ou demais recaídas (p = 0,58). **Discussão:** Esta é a primeira análise do uso de daratumumabe em pacientes recaídos e refratários realizada no âmbito nacional. As combinações de daratumumabe (DVd e DRd) demonstraram vantagem significativas para as taxas de resposta e sobrevida livre de progressão em dois estudos randomizados. A transposição de dados de ensaios clínicos para a prática de vida real é limitada em nosso meio, ainda mais no contexto de um fármaco aprovado há cerca de 1,5 ano para uso no nosso meio. Observamos que o resgate com as combinações DVd e DRd permitiu boas taxas de respostas, além de ganho na SG. Nove pacientes (36%) apresentaram algum grau de toxicidade na infusão, valor semelhante se comparado com dados da literatura. **Conclusão:** O uso de daratumumabe demonstrou segurança, além de boas taxas de resposta e sobrevida global em pacientes MMRR tratados na prática da vida real.

583 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E DA SOBREVIDA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO E SEGUNDA NEOPLASIA ASSOCIADA

Matos IP[a], Peres AL[b], Aguiar GS[a], Santos JSLRD[a], Dias ALMS[b], Neves PCC[b], Almeida MR[b], Santos J[a,c], Arruda MGB[a,c], Hungria VT[b], Crusoe EQ[a,c]

[a] *Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[b] *Clínica São Germano, São Paulo SP, Brasil*
[c] *Clínica CEHON-Oncologia D'or, Salvador BA, Brasil*

Objetivo: Avaliar o perfil epidemiológico e da sobrevida de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo (MM) e de uma segunda neoplasia primária ou secundária associada. **Materiais e métodos:** Análise retrospectiva de prontuários de pacientes com MM associado com outra neoplasia, atendidos em três instituições no período de 2008 a 2017. Análise estatística utilizado programa SPSS v21.0, IBM®. **Resultados:** Foram identificados 21 casos de segunda neoplasia (SNP) associada ao MM. Foram 11 homens e 10 mulheres, sendo a mediana de idade de 60 (40-88) anos ao diagnóstico de MM. Quanto à categorização prognóstica por ISS, o ISS-2 foi identificado em sete casos, ISS-3 em cinco. Já o DSSIIIA/B- foi identificado em 15 casos, e DSSIIA/B em 3. Entre estes casos, foram identificados cinco (5) pacientes com câncer de mama, cinco (5) com câncer de próstata, dois (2) linfomas não Hodgkin (difuso de células B e T cutâneo), dois (2) neoplasias de pele (melanoma e Basocelular), dois (2) sarcomas, um tumor neuroendócrino, uma neoplasia de pulmão, um câncer de ovário, uma tumor de trato gastrointestinal e um feocromocitoma. Com relação ao número de linhas de tratamento, foram identificados 16 pacientes que realizaram ao menos duas delas; 12 realizaram três, e 10 quatro linhas. Foram registrados oito óbitos, três por progressão do MM. Nove pacientes foram submetidos a transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) em algum momento do tratamento. A mediana de sobrevida global (SG) foi de 48 meses para todo o grupo. Nos pacientes com SNP identificada antes do MM, a overall survival (OS) foi de 48 meses (IC 95%, 18-77), e de 101 meses (IC 95%, 51-150) naqueles com nova neoplasia após o diagnóstico de MM (p 0,24). O tipo de indução inicial não demonstrou diferença de sobrevida. Foi alcançada uma mediana de OS de 101 meses (IC 95%, 37-164) nos pacientes que realizaram TCTH, comparada a 55 meses naqueles não submetidos (p 0,88). Em análise por regressão de Cox, quando comparados idade, TCTH sim ou não e momento da SNP, houve tendência para melhor sobrevida em quem apresentou neoplasia após o diagnóstico de MM (p = 0,077) (IC 95%, 0,8-34,9). **Discussão:** A sobrevida no MM tem aumentado significativamente durante as últimas décadas, tanto em pacientes jovens quanto naqueles mais velhos. O aumento na sobrevida é atribuída primariamente às novas opções de tratamento. Com aumento na sobrevida, um desafio clínico relativamente novo é o risco de segunda neoplasia. Mailankody et al mostraram que pacientes com MM têm um aumento de 26% no risco de desenvolver qualquer segunda neoplasia, quando comparado à população em geral. Baseado em um restrito número de investigações, a maioria dos estudos implica fatores relacionados ao tratamento como principal fator contribuinte para tal evolução, associação não identificada em nosso trabalho. O número de pacientes foi limitado, mas observou-se maior SG naqueles que apresentaram segunda neoplasia após o diagnóstico de MM.

584 ADDRESSING UNMET MEDICAL NEEDS IN MAINTENANCE TREATMENT FOR NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (NDMM): CURRENT TREATMENT LANDSCAPE AND EMERGING THERAPEUTIC OPTIONS

Farias D[a], Chng WJ[b], Beksac M[c], Hajek R[d], Weisel K[e], Mateos MV[f], Spencer A[g], Iida S[h], Labotka R[i], Skacel T[i,j], Palumbo A[i], Lonial S[k], Kumar S[l], Dimopoulos M[m]

[a] *Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brazil*
[b] *Department of Hematology–Oncology, National University Cancer Institute, Singapore, Singapore*
[c] *Department of Hematology, Ankara University, Ankara, Turkey*
[d] *Department of Hematooncology, University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic*
[e] *Department of Hematology, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany*
[f] *Hospital Universitario de Salamanca, Instituto Biosanitario de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain*
[g] *Australian Centre for Blood Diseases, Monash University, Malignant Haematology & Stem Cell Transplantation, Alfred Hospital and Department of Clinical Haematology, Monash University, Melbourne, Australia*
[h] *Department of Hematology & Oncology, Nagoya City University, Nagoya, Japan*
[i] *Millennium Pharmaceuticals Inc., Cambridge, USA, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited*
[j] *Department of Hematology, Charles University General Hospital, Prague, Czech Republic*
[k] *Department of Hematology and Medical Oncology, Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, USA*
[l] *Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, USA*
[m] *Department of Clinical Therapeutics, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece*

Background: In NDMM, following response to primary therapy, maintenance treatment prolongs progression-free (PFS) and overall (OS) survival (McCarthy. JCO 2017; Ludwig. Blood 2012). However, maintenance is not yet an established treatment option worldwide; lenalidomide (R) is the only approved agent, and only as post-autologous stem cell transplant (ASCT) maintenance. **Methods:** We reviewed published/ongoing phase 3 trials of current and emerging maintenance treatment options in NDMM to identify unmet needs and how these might be addressed. **Results:** Maintenance with R, bortezomib (V), or thalidomide (T) has been well-studied and offers differential benefits, leaving unmet needs in some populations. R maintenance post-ASCT prolongs PFS and OS vs. placebo/observation (McCarthy. JCO 2017) but increases risk of second primary malignancies and has a less pronounced benefit in some subgroups, e.g. high-risk (HR) cytogenetics and high ISS stage. R has shown improved PFS, but not OS, in the non-ASCT setting (Palumbo. NEJM 2012). T maintenance demonstrates a significant risk reduction for PFS, but not in HR cytogenetics (Ludwig. Blood 2012), and with notable toxicity. Although both R and T have shown OS benefits, these are not consistent across all individual studies. V has activity post-ASCT, including in HR cytogenetics (Sonneveld. JCO 2012) and in the non-ASCT setting (Palumbo. JCO 2010; Mateos. Lancet Oncol 2010), but it has not been studied in a placebo-controlled setting. Long-term use of V and T may be limited by short- and long-term toxicity (e.g. peripheral neuropathy) and the treatment burden associated with repeated parenteral administration. Although these agents are being used for maintenance, several unmet needs still remain, including the need for a therapy that can be dosed for an extended time without cumulative/late-onset toxicity or the emergence of resistant clones at relapse, which can offer benefits to all patients, including subgroups with HR disease (advanced stage, high tumor burden, HR cytogenetics, comorbidities). Ideally, maintenance should deepen patient responses instead of just sustaining an existing response. There are several ongoing phase 3 studies of ixazomib (I), carfilzomib (K), and daratumumab (D) as maintenance in NDMM that may address some of the unmet needs. TOURMALINE-MM3 (NCT02181413) and TOURMALINE-MM4 (NCT02312258) are evaluating I vs. placebo in the post-ASCT setting and in the post-induction, non-ASCT setting, respectively; IR vs. R after ASCT is being evaluated in the GEM2014MAIN (NCT02406144) study. Furthermore, KR-dexamethasone vs. R, and D vs. observation are being evaluated in the post-ASCT setting in a study by the University of Chicago (NCT02659293) and in the Cassiopeia (NCT02541383) trial, respectively. Long-term treatment with I/K/D-based regimens results in deepening responses and improved outcomes, including in HR subgroups. Oral ixazomib potentially offers a convenient and feasible approach to long-term proteasome inhibitor therapy, with a manageable toxicity profile. **Conclusions:** Current maintenance therapies for NDMM have resulted in improved long-term outcomes but are associated with some limitations. Emerging therapies may offer a feasible approach due to manageable long-term toxicity profiles and convenience, especially oral agents. The study was funded by Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: DOENÇAS DE PLAQUETAS

585 CLINICAL COURSE OF PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA WITH POSITIVE ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES

Cruz ACL[a], Saraiva S[b], Hayakawa GGY[b], Paula EV[a,c], Annichino-Bizzacchi JM[a,c], Orsi FA[a,d]

[a] *Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[c] *Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[d] *Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

Introduction: Antiphospholipid (aPL) antibodies are commonly detected in patients with primary immune thrombocytopenic purpura (ITP), and whether the presence of these antibodies affect the prognosis of the disease is not yet known. Nevertheless, knowledge on the role of aPL in primary ITP would contribute to the management of the disease. **Aim:** Our primary aim was to evaluate if aPL antibodies are associated with either persistence or chronic primary ITP. We also aimed to evaluate the association of aPL antibodies with platelet counts and any bleeding event during the follow-up. **Methods:** This is a retrospective cohort study that took place in the Hematology Center of the University of Campinas. We collected data on patients with primary ITP diagnosed between January 2008 and January 2016. Lupus anticoagulant (LAC), IgG/IgM anticardiolipin and antibeta2glycoprotein1 (aB2GP1) assays were performed at diagnosis and repeated within 12 weeks when positive. We compared the baseline characteristics of patients with and without aPL using the chi-squared test when variables were categorical or independent t-test when variables were continuous. We used logistic regression and linear regression to examine the association between aPL and binary and continuous outcomes respectively. Cox regression was used to evaluate the cumulative risk of bleeding. Analyses were adjusted for age and sex. **Results:** One hundred ninety-six patients were included, and the median follow-up time was 41 months. Forty-nine patients (21%) were positive for aPL (29 LAC, 20 aB2GP-1, 25 anticardiolipin IgM or IgG, and 4 triple-positive). Baseline characteristics were similar between groups. Positivity for aPL was not associated with the risk of either persistent (OR = 1.5 95% CI = 0.8; 3.0) or chronic ITP (OR = 1.2 95% CI = 0.6; 2.4). Mean platelet counts at 3 months were 123 x 103 (SD 111 x 103) U/mL in aPL-negative patients and 103 x 103 (SD 117 x 103) U/mL in aPL-positive patients (mean difference -18 x 103 [95% CI = -55 to 18 x 103]). Mean platelet counts at 12 months were 127 x 103 U/mL in aPL-negative patients and 117 x 103 U/mL in aPL-positive patients (mean difference -10 x 103 [95% CI = -50 to 29 x103]). The aPL positivity was not associated with bleeding events (HR = 1.3 95% CI = 0.9; 1.8). **Conclusion:** Our results demonstrated that the presence of aPL does not influence the clinical course of primary ITP. This suggests that the investigation of aPL may not be useful for the management of primary ITP.

References:

1. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viallard JF, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a

prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. Haematologica. 2016;101:1039-45.
2. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B. Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: clinical epidemiology, exposure to treatments and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. Am J Hematol. 2017;92:493-500.
3. Comellas-Kirkerup L, Hernández-Molina G, Cabral AR. Antiphospholipid-associated thrombocytopenia or autoimmune hemolytic anemia in patients with or without definite primary antiphospholipid syndrome according to the Sapporo revised classification criteria: a 6-year follow-up study. Blood. 2010;116:3058-63.

586 PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNOLÓGICA EM PACIENTE COM *SITUS INVERSUS TOTALIS*: RELATO DE CASO

Dalbo CR, Devito BP, Devito LP, Delpapa GP, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), São Paulo, SP, Brazil

Introdução: *Situs inversus totalis* (SIT) é uma anormalidade congênita autossômica recessiva rara em que todos os órgãos mediastinais e abdominais encontram-se em posição espelhada em relação à topografia habitual. Acredita-se que um defeito no braço longo (q) do cromossomo 14 é responsável por essa transposição dos órgãos. É uma condição compatível com a vida e que pode ser assintomática. A incidência é estimada em 1/8.000 a 1/25.000 em nascidos vivos. O SIT pode ser reconhecido primeiramente na radiografia ou ultrassonografia, sendo a tomografia computadorizada o exame preferido para o diagnóstico definitivo. Há relatos já existentes que expõem a concomitância do SIT com diversas outras condições, como anomalias espinhais, malformações cardíacas e doenças hematológicas. A púrpura trombocitopênica imune (PTI) é uma doença autoimune caracterizada por plaquetopenia devido à destruição dos trombócitos ou à supressão da sua produção por uma reação imune contra autoantígenos na membrana das plaquetas. Estima-se que sua incidência seja de 1,6-2,7 casos por 100.000 pessoas/ano e uma prevalência de 9,5-23,6 casos por 100.000 pessoas, com predominância no sexo feminino. **Objetivo:** Relatar caso de paciente com coexistência de duas condições raras: SIT e PTI. **Relato de caso:** VFB, sexo masculino, 19 anos, com SIT identificado acidentalmente em exames de imagem, relatou quadros de cefaleia intensa na região frontal e occipital, com fotopsia e perda dos sentidos, sangramento genital, presença de sangue vivo em urina e fezes e achados de exame de rotina de linfopenia e plaquetopenia. Outras queixas referidas foram dispneia em repouso com melhora espontânea, dor e inchaço na região lombar. É tabagista (há 2 anos, 1 maço em 3 dias) e sedentário. Na investigação, como exames complementares, foram realizados hemograma e exames de imagem. Com os resultados de hemogramas seriados demonstrando plaquetopenia (aproximadamente 70.000/mm^3), associado ao quadro clínico do paciente foi feito o diagnóstico de PTI, o qual é clínico e laboratorial. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética de coluna lombossacral evidenciaram inversão da posição das estruturas abdominais e torácicas, confirmando o SIT, escoliose lombar de convexidade para direita no decúbito, deformidade congênita no arco posterior de L5 e S1 (afilamento e deformidade) e edema no ligamento espinhoso de L4/L5. Na radiografia de coluna total, foi evidenciado escoliose toracolombar sigmoide com componente torácico à esquerda e lombar à direita e alteração morfológica da interapofisária esquerda em L5-S1 e sinais de fusão incompleta do arco posterior de L5. Na condução do caso, foram realizados hemogramas seriados que apresentaram variação do nível das plaquetas (variava, de 70.000/mm^3 até os valores da faixa de normalidade). Por ser um caso de plaquetopenia leve que tende a um curso benigno, optou-se por uma conduta expectante com consultas mensais com o médico hematologista, assim como a realização mensal de exames de sangue com contagem de plaquetas. **Discussão e conclusão:** Encontramos na literatura outros 3 casos de PTI concomitante ao *situs inversus totalis*, demonstrando ser essa uma associação rara. Este relato de caso demonstra este tipo de associação: coexistência de SIT com PTI e com anomalias espinhais, associação também relatada em outros artigos. A causalidade e os mecanismos dessas associações são desconhecidos e deverão ser analisadas em estudos subsequentes.

587 DAPSONA NO TRATAMENTO DA TROMBOCITOPENIA IMUNE (PTI): EFICÁCIA E SEGURANÇA EM UM ESTUDO RETROSPECTIVO DE 122 CASOS

Colella MP[a], Alves ECF[a,b], Delmoro GF[a], Yamaguti-Hayakawa GG[a], Orsi FA[a], Paula EV[a], Annichino-Bizzacchi JM[a]

[a] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Hospital Geral Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil*

Objetivos: Avaliar a taxa de resposta e a frequência e gravidade dos efeitos colaterais do tratamento com dapsona em portadores de PTI. **Métodos:** Estudo retrospectivo unicêntrico com os pacientes portadores de PTI em seguimento no Hemocentro Unicamp entre 2011 e 2017. Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de PTI e tratamento com dapsona por um tempo mínimo de 15 dias. Os critérios do *International Working Group on ITP* foram usados para diagnóstico, classificação e definição de resposta. **Resultados:** Do total de 272 pacientes portadores de PTI acompanhados no período do estudo, identificamos 147 tratados com dapsona. Oito pacientes não preencheram os critérios de inclusão e 17 foram excluídos: uso concomitante de outras terapias (n = 8), dados faltantes (n = 7) e hiperesplenismo (n = 2), totalizando 122 pacientes avaliados. A mediana de idade foi 50 anos (11-84); 73% eram mulheres e 83% portadores de PTI primária. Ao início do tratamento com dapsona, 55% dos pacientes apresentavam PTI crônica e 27% persistente, com mediana de tempo desde o diagnóstico de 1,1 anos. A terapia com dapsona foi prescrita como 1ª linha para 9% dos pacientes, 2ª linha para 77% (após uso de corticoides) e 3ª ou 4ª linha em 14% (pacientes refratários, esplenectomizados). O tratamento com dapsona teve duração mediana de seis meses, com duração máxima de 15 anos. A mediana de tempo de seguimento dos pacientes foi de 3,4 anos (1,3 a 17,6 anos). A taxa de resposta à dapsona encontrada nesta coorte foi de 66%, sendo 24% de respostas completas. Dentre os respondedores, 24% apresentaram recaída durante o tratamento; assim, a taxa de resposta sustentada foi de 51%. Pacientes com resposta completa tiveram taxas de recaída significativamente menores, de 7% (p = 0,008). Falhas no tratamento foram mais frequentes em pacientes com esplenectomia prévia (p = 0,003) e tempo maior de diagnóstico de PTI ao início da dapsona (p = 0,006). Um dado relevante foi que 81% dos respondedores mantiveram a resposta após o término do tratamento, por uma mediana de 26 meses. Apenas 16% dos respondedores tiveram indicação posterior de esplenectomia (*versus* 61% nos não respondedores). Foram observados efeitos colaterais em 16% dos pacientes, sendo os mais frequentes: gastrointestinais (n = 4); anemia hemolítica sintomática (n = 5); e meta-hemoglobinemia sintomática (n = 5), os dois últimos mais frequentes em idosos. O tratamento foi interrompido devido a efeitos colaterais em 11% dos pacientes, principalmente por anemia hemolítica (n = 5) e meta-hemoglobinemia (n = 4). Em 83% dos pacientes avaliados (n = 45) houve elevação dos níveis de meta-hemoglobina (mediana = 2,6%). No decorrer do tratamento com a dapsona, 94% dos pacientes apresentaram queda nos valores de hemoglobina (Hb), com delta Hb mediano de 1,7 g/dL. No entanto, apenas 49% evoluíram para anemia, com pior Hb mediano de 11,0 g/dL nestes casos. Pacientes respondedores apresentaram quedas maiores da Hb do que os não respondedores: delta Hb de 1,9 g/dL *versus* 1,2 g/dL (p = 0,004). **Conclusões:** A dapsona é uma opção terapêutica acessível e atrativa na PTI, apresentando uma eficácia moderada e bom perfil de segurança. Neste estudo, observamos uma taxa de resposta sustentada de 51%, que perdurou por 2 anos após a interrupção do tratamento na maioria dos respondedores. Os efeitos colaterais foram brandos e bem tolerados. A associação entre resposta à dapsona e a queda dos níveis de Hb sugere que seu efeito terapêutico esteja ligado ao mecanismo de bloqueio do sistema retículo endotelial.

588 PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA REFRATÁRIA AO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA – MANIFESTAÇÃO CLÍNICA INCIAL DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Silveira MP, Zanon MF, Alves YP, Mathias MC, Moura EC, Oliveira GM, Ferreira DS, Sousa MES, Oliveira RN, Filho AHZ

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, MG, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de uma paciente jovem que abriu o quadro clínico de lúpus eritematoso sistêmico com uma púrpura tromboci-

topênica idiopática (PTI) refratária aos corticosteroides e de difícil manejo clínico. **Material e métodos:** Sexo feminino, 22 anos, apresentou manifestações hemorrágicas agudas na forma de gengivorragia, hemorragia conjuntival, epistaxe e petéquias. Realizado hemograma, que identificou trombocitopenia grave de 3.000 mm³. Foi diagnosticada com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Iniciado tratamento com prednisona oral na dose 1 mg/kg/dia, sendo aumentado após 4 dias para 2 mg/kg/dia devido à falta de incremento plaquetário. Após 7 dias de prednisona oral, mantinha petéquias e plaquetas em 5.000 mm³. Sorologias para hepatites B, C e HIV negativas, provas reumatológicas ainda sem resultado. Realizado mielograma, que mostrou medula óssea normocelular, normomaturativa com hiperplasia de megacariócitos compatível com púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). Imunofenotipagem de medula óssea não evidenciou fenótipos anômalos. Realizado imunoglobulina humana endovenosa na dose de 0,4 mg/kg/dia por 5 dias. Recebeu alta hospitalar após 20 dias com contagem plaquetária de 36.000 mm³, em uso de prednisona oral. **Resultados:** Paciente retorna ambulatoriamente após 15 dias do uso da imunoglobulina, com prednisona oral (1 mg/kg/dia). Contagem plaquetária de 11.000 mm³. Apresentava FAN positivo 1:160. Iniciado dapsona e solicitado demais provas reumatológicas. No retorno, plaquetas: 43.000 mm³, VHS 50 e proteinúria positiva em urina de 24 horas. Encaminhada para o reumatologista, que confirmou o diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES). Neste momento, abriu quadro de anemia hemolítica autoimune caracterizando síndrome de Evans, sendo tratada com hidroxicloroquina, azatioprina e prednisona. Apresentou melhora das citopenias e da hemólise, feito desmame do corticoide, mantendo bom controle clínico da doença com imunossupressor. **Discussão:** A PTI é uma enfermidade autoimune adquirida e benigna. Sua forma de apresentação, características e curso clínico são muito variáveis. O diagnóstico é de exclusão, sendo realizado com base na história clínica, exame físico, hemograma completo, esfregaço de sangue periférico, além de ausência de outras condições clínicas que cursam com trombocitopenia, como infecções, doenças autoimunes, neoplasias e efeito adverso de medicamento. Aproximadamente 20% das trombocitopenias imunes estão associadas a outros processos subjacentes. O tratamento de primeira linha é com corticoide e preconiza-se realizar estudo de medula óssea quando ocorre refratariedade ao tratamento. **Conclusão:** O caso relatado exemplifica uma PTI secundária a lúpus eritematoso sistêmico, evoluindo posteriormente com síndrome de Evans, reforçando a importância da investigação adicional e exclusão de outras causas de trombocitopenia imune, principalmente quando ocorre refratariedade ao tratamento de primeira linha.

589 ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER E SÍNDROME DE DIGEORGE EM PACIENTE COM DELEÇÃO 22Q11.2

Filho JTDS[a,b], Ribeiro HAA[a] Fassbender IPB[a], Ribeiro JMMC[a], Figueiredo LCS[a], Júnior WDSF[a]

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

Introdução: A síndrome de deleção 22q11.2 (SD22q11.2) é considerada uma das síndromes de microdeleção genética mais frequentes, manifestando-se com grande variabilidade fenotípica abrangendo o espectro das síndromes de DiGeorge (SDG), velocardiofacial (SVCF) e face-anomalia conotruncal (SFAC). A síndrome de Bernard-Soulier (SBS), por sua vez, ocorre por uma deficiência ou disfunção do complexo glicoproteína GPIb-V-IX, um receptor plaquetário que se liga ao fator de von Willebrand, responsável pela atividade de adesão das plaquetas aos locais de lesão vascular. Dentre os genes que codificam as 4 subunidades do receptor (GPIb, GPIb, GPV e GPIX), o gene GPIb está localizado no cromossomo 22q11.2. **Objetivos:** Relatar um caso clínico de deleção 22q11.2 manifestando-se como SDG e SBS. **Relato de caso:** Paciente IMBS, sexo feminino, 19 anos, branca, procurou avaliação hematológica com relato de episódios recorrentes de epistaxe iniciados na infância, com aumento de frequência nos últimos anos. Também apresentava equimoses em membros superiores e inferiores, além de episódios infrequentes de gengivorragia durante higiene dentária. Negava sangramentos urinários ou gastrointestinais. Relatava ciclo menstrual regular, com fluxo moderadamente aumentado. Apresentava histórico de cirurgia cardíaca devido à tetralogia de Fallot com 1 ano de idade. Aos 15 anos apresentou diagnóstico de hipotireoidismo, mantendo o uso de levotiroxina. Exames de investigação laboratoriais evidenciaram macrotrombocitopenia (plaquetas entre 69.000 e 94.000/mm³ e volume plaquetário médio 13,6 fL), com hemácias e leucócitos normais. Apresentava exames de função renal, hepática e paratireoide normais. Quantificação de linfócitos T CD3/CD4/CD8 e imunoglobulinas normais. Resultados de anticorpos antiplaquetas (GPIIb-IIIa, GPIb-IX e GPIa-IIa), fator antinuclear, fator reumatoide, anticardiolipinas IgG e IgM, anticoagulante lúpico, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HCV, Anti-HIV negativos. O estudo de agregação plaquetária apresentou plasma normoagregante para ADP, adrenalina, colágeno e ácido araquidônico e hipoaglutinante para ristocetina (16%), auxiliando no diagnóstico da SBS. Realizado estudo molecular de pesquisa de deleção das regiões 22q11.2, onde foi observado somente um alelo para cada marcador molecular (D22S873, D22S4_3, D22S4_4), sugerindo a existência de hemizigose na região 22q11.2. **Discussão:** As expressões clínicas associadas à SD22q11.2/SDG não apresentam padrões patognomônicos, englobando deformidades faciais, cardiopatias congênitas, hipoparatireoidismo com hipocalcemia, alterações psicocognitivas e hipoplasia tímica associada a defeito de células T. Manifestações hematológicas, principalmente na forma de trombocitopenia, estão presentes em cerca de 30% dos pacientes. Entretanto, na grande maioria dos casos não ocorrem manifestações hemorrágicas e geralmente os estudos de agregação plaquetária são normais. Apesar de raros, casos de SBS já foram descritos em indivíduos com SD22q11.2/SDG. Esta associação ocorre quando a deleção hemizigótica do cromossomo 22q11.2 envolve tanto a região do gene TXB1 relacionado a SDG quanto o gene GPIb, que codifica uma das subunidades do complexo glicoproteína GPIb-V-IX, provocando a SBS. **Conclusão:** Apesar de raro, deve-se investigar a associação da síndrome de Bernard-Soulier em pacientes com síndrome de deleção 22q11.2/DiGeorge apresentando macrotrombocitopenia e manifestações hemorrágicas.

590 TROMBOCITOPENIA HEREDITÁRIA RELACIONADA AO MYH9 PROVOCADA POR NOVA MUTAÇÃO

Filho JTDS[a,b], Lemos MM[a], Lacerda AP[a], Pires AZ[a], Silveira ALO[a], Sales LR[a], Dias YP[a]

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

Introdução: O gene MYH9 codifica a cadeia pesada IIA da miosina não muscular, uma proteína contrátil do citoesqueleto. Sua mutação provoca quadros de macrotrombocitopenia e corpos de inclusão citoplasmáticos leucocitários, além de manifestações não hematológicas menos frequentes, como falência renal, perda auditiva e catarata pré-senil. Variantes clínicas são descritas como síndromes de May-Hegglin, Epstein, Fechtner e Sebastian. **Objetivo:** Relatar um caso clínico com mutações inéditas relacionadas ao gene MYH9. **Relato do caso:** Paciente do sexo feminino, negra, 26 anos, apresenta histórico de hipertensão arterial desde os 15 anos sem acompanhamento regular, evoluindo aos 23 anos com hipertensão arterial de difícil controle e comprometimento da função renal (ureia 112 mg/dL e creatinina 6,1 mg/dL). Submetida a investigação para hipertensão secundária e doenças autoimunes, com resultados normais. O hemograma evidenciava quadro de anemia normocítica e normocrômica (hemoglobina 9,1 g/dL), macrotrombocitopenia (plaquetas entre 20.000 e 43.000/mm³ e volume plaquetário médio 13,7 fL) e leucócitos normais, sem evidências de corpos de inclusão citoplasmáticos. Realizado estudo genético de sequenciamento e análises de deleções/duplicações do gene MYH9 (OMIM: 160775). Foram detectadas duas variantes no gene MYH9, c.2206G>T e c.2207G>T, localizadas no éxon 18. Ambas as mutações estão localizadas em posição altamente conservada de nucleotídeos e aminoácidos, com grande diferença físico-química entre os aminoácidos trocados. Análises de software por Polyphen-2, SIFT e Align-GVGD preveem que ambas as variantes são provavelmente prejudiciais. Até o momento, as duas variantes não são descritas no *Exome Aggregation Consortium*, *Exome Sequencing Project* e no *1000 Genomes Browser*. A nomenclatura dessas duas variantes é provavelmente c2206_2207delinsTT (p.Gly736Leu), que é um indel que causa a perda de 2 resíduos altamente conservados e a inserção de uma leucina na proteína. Após o diagnóstico, a paciente foi encaminhada para o oftal-

mologista e constatado catarata em fase inicial, e para otorrinolaringologista, por queixa de redução auditiva. Não havia histórico familiar de casos semelhantes. **Discussão:** Os indivíduos com desordem plaquetária relacionadas ao MYH9 apresentam plaquetas gigantes, cuja contagem varia de 30.000 mm³ até 100.000 mm³. Os principais sintomas relacionados ao sangramento manifestam-se de forma moderada, sendo eles epistaxe, hematomas e menorragia. Em qualquer momento da vida, catarata pré-senil, perda auditiva neurossensorial e glomerulonefrite são manifestações não hematológicas que podem se desenvolver, sendo essas duas últimas de caráter progressivo a partir de sua detecção. O diagnóstico é sugerido pela presença de macrotrombocitopenia associada à identificação de corpos de inclusão citoplasmáticos nos granulócitos através do esfregaço de sangue periférico e imunofluorescência, sendo confirmado pela identificação da mutação por análise genética. A história familiar negativa não descarta a possibilidade de alterações do gene MYH9, mesmo que essa desordem seja majoritariamente hereditária, uma vez que 20% a 40% dos indivíduos afetados apresentam mutações de novo. **Conclusão:** Deve-se suspeitar de desordens relacionadas ao gene MYH9 sempre que houver relato de macrotrombocitopenia associada a alterações renais, auditivas ou visuais, mesmo que se trate de uma desordem rara.

591 TROMBOCITOPENIA IMUNE SECUNDÁRIA À VACINA CONTRA A FEBRE AMARELA

Silva FM, Valviesse VRGA, Mesquita CA, Fernandes B, Guimarães LA, Ribeiro SDM, Goveia LMC, Dalfeor R, Turon KPU, Portugal RD

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

Objetivos: Relatar um caso de trombocitopenia imune secundária em paciente vacinada contra a febre amarela. **Material e métodos:** Relato de caso de paciente internada no HUCFF-UFRJ através dos registros de dados do prontuário. Revisão da literatura na plataforma online PubMed. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 60 anos, vacinada para a febre amarela no final de março de 2018. Após cerca de 21 dias, passou a apresentar equimoses e petéquias disseminadas. Procurou a emergência do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – UFRJ, onde foi realizado hemograma, com trombocitopenia grave, 6.000 plaquetas/mm³, confirmada por hematoscopia. Após tratamento com dexametasona (40 mg/dia), houve ascensão para 77.000/mm³. Posteriormente, foi tratada com prednisona 40 mg por oito semanas, seguida de imunoglobulina intravenosa por dois dias, devido a nova queda na contagem plaquetária. Após tratamento com imunoglobulina, a contagem plaquetária chegou a 164.000/mm³ e persistiu neste patamar cerca de três semanas após a administração. **Discussão:** A trombocitopenia imune (TI) é uma forma adquirida de trombocitopenia decorrente da destruição de plaquetas mediada por autoanticorpos. Pode ser primária ou secundária, havendo relatos de casos após imunização ativa (vacinação). Para o diagnóstico de TI pós-vacinal, deve haver o nexo temporal entre a vacinação e o aparecimento da trombocitopenia. Na literatura, há relatos de desenvolvimento de TI após administração de vacinas tríplice viral, tríplice bacteriana, hepatites A B e varicela e, menos frequentemente, *influenza*. A vacinação pode induzir TI mais provavelmente por reação cruzada entre os anticorpos responsáveis pelo *clearance* dos antígenos virais e os antígenos presentes na superfície das plaquetas. No caso relatado, havia indicação de tratamento pela gravidade da trombocitopenia (inferior a 20.0000/mm³) e a resposta encontrada é a habitualmente observada nestes casos de TI pós-vacinal. **Conclusão:** Embora os registros sobre TI associada à vacina da febre amarela sejam escassos, com a vacinação de grande parte da população, novos casos poderão surgir. Este relato ilustra o caso de trombocitopenia sem outra causa aparente, com nexo temporal à vacinação e com resposta adequada à terapia instituída para TI.

592 SANGRAMENTO RETROPERITONIAL EM UM PACIENTE COM PTI: UM RELATO DE CASO

Fernandes VM[a], Coutinho EB[b], Nunes LS[c], Fernandes PA[d], Milet TC[b], Santos TAD[c], Vieira WS[a]

[a] *Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), Itapetinga, BA, Brasil*
[b] *Hospital Geral de Vitória da Conquista, Vitória da Conquista, BA, Brasil*
[c] *Faculdades Santo Agostinho, Montes Claro, MG, Brasil*
[d] *Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é uma trombocitopenia adquirida causada pela destruição imunológica das plaquetas e definida pela contagem plaquetária menor que 100 × 10⁹/L (1) (2). A incidência de PTI é de 100 casos/1 milhão de pessoas/ano e ela pode se apresentar de diferentes maneiras, a depender da gravidade da doença (3). A forma aguda é mais comum em crianças, com duração inferior a 6 meses e história de petéquias com resolução espontânea em 70% dos casos (4)(5). Em adultos, manifesta-se de forma crônica e insidiosa e acomete mais mulheres, na proporção 2:1 (1)(5). Dentre as causas secundárias, a malignidade (10,9%) se destaca (3). Além da contagem plaquetária, outros fatores podem influenciar o risco de sangramento, como a idade avançada, uso de medicamentos, sexo masculino e o estilo de vida. (6)(7). **Objetivo:** Relatar caso de um paciente com PTI que evoluiu com manifestação incomum de hematoma retroperitoneal. **Metodologia:** Estudo observacional, descritivo e qualitativo. **Relato de caso:** WRS, 30 anos, sexo masculino e previamente hígido, foi admitido no pronto-socorro do Hospital Geral de Vitória da Conquista – BA em 14 de abril de 2018 com queixa de dor abdominal intensa há 3 dias associada a vômitos e hematêmese. Exames laboratoriais demonstraram anemia (hemoglobina 6,6 g/dL), amilasemia e plaquetopenia (37×10⁹/L) e tomografia de abdome apontou formação volumosa e hiperdensa na região do arco duodenal compatível com conteúdo hemático. Três dias após o internamento, paciente foi submetido à laparotomia exploratória com drenagem do hematoma retroperitoneal. Manteve-se internado na unidade de terapia intensiva (UTI) e, devido à suspeita de PTI e plaquetopenia severa (6×10⁹/L), iniciado tratamento com 1 g de metilprednisolona, 1 g/kg de imunoglobulina humana e transfusão de plaquetas. No quinto dia do uso do corticoide, apresentou resolução da plaquetopenia e, logo depois, recebeu alta hospitalar em uso de prednisona 1 mg/kg, com contagem plaquetária de 213×10⁹/L. Durante o internamento, realizados sorologias para hepatites B e C e HIV, que foram não reagentes, e mielograma, sugestivo de PTI. Quatro dias após a alta hospitalar, paciente retornou ao pronto-atendimento do mesmo hospital devido à dor abdominal e trombocitopenia, mas sem evidência de sangramento; mesmo em uso de prednisona, mantinha contagem plaquetária abaixo 10×10⁹/L. Realizado, novamente, imunoglobulina humana, porém sem resposta. Devido à refratariedade ao tratamento ofertado, paciente encontra-se em acompanhamento ambulatorial e em uso de eltrombopag desde 02/06 para posterior realização de esplenectomia. **Discussão:** A PTI é uma doença autoimune frequente que se manifesta com plaquetopenia e risco de sangramento, que pode variar entre formas leves e graves (8)(7). As formas de apresentação mais frequentes são equimoses, petéquias e sangramento mucocutâneo (8); sangramentos graves, como de sistema nervoso central e de trato gastrointestinal, são incomuns e representam cerca de 1% dos casos (3)(9). Sangramento intra-abdominal é ainda mais raro, sendo encontrado apenas poucos relatos de caso na literatura e muitas vezes associado à rotura de folículo ovariano (10). **Conclusão:** O caso acima ilustra uma manifestação atípica de PTI e a importância da sua inclusão no diagnóstico diferencial de qualquer sangramento espontâneo associado à plaquetopenia, visto que o manejo clínico é fundamental para resolução do sangramento e prevenção de novos episódios hemorrágicos.

593 TROMBOCITOPENIA IMUNE (PTI): EXPERIÊNCIA DE 7 ANOS DE UM SERVIÇO

Silva THDE[a], Teles GCDS[b], Vieira DG[b], Rocha EL[a,b], Oliveira G[a,c], Arruda MM[a,b]

[a] *Hospital Regional do Gama da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (HRG/SES-DF), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC), Brasília, DF, Brasil*
[c] *Fundação Hemocentro de Brasília (FHB), Brasília, DF, Brasil*

Objetivo: Análise descritiva do perfil e evolução clínica de pacientes com trombocitopenia imune (púrpura trombocitopênica imune/PTI) diagnosticados e acompanhados no Núcleo de Hemoterapia e Hematologia do HRG/SES-DF, um serviço do SUS. **Material e métodos:** Estudo de coorte observacional de pacientes consecutivamente diagnosticados com PTI no NHH/HRG entre julho/2011 e julho/2018, avaliados pelo menos 2 vezes. Foram descritivamente avaliados perfil epidemiológico, apresentação clínica inicial, comorbidades, evolução clínica e laboratorial e resposta às múltiplas linhas de tratamento. A

sobrevida livre de recaída e de tratamento foi analisada pelo método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Quarenta e cinco pacientes foram acompanhados por um tempo mediano de 24 meses (variando de 0-89). Quarenta eram mulheres (89%), com mediana de idade de 29 anos (13-72). Treze (29%) apresentavam comorbidades epidemiologicamente associadas à PTI: lúpus eritematoso sistêmico (LES: 5/11%, sendo que dessas 3/6,6% eram associação de PTI com anemia hemolítica autoimune, síndrome de Evans), síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) 1/2,2%, gestação 7/45%, sendo que não havia portadores de doenças linfoproliferativas, hepatites B, C ou vírus HIV na amostra. Onze pacientes (24%) receberam o diagnóstico, mas nunca precisaram de tratamento, por plaquetometria alta – PLT 39.000/mm^3 (23.000-51.000) e/ou por não apresentarem sangramentos anormais. Nos 34 casos tratados, a mediana de PLT ao diagnóstico foi de 9.300/mm^3 (4.000-14.000) [mediana (p25-p75)]. Corticosteroides constituíram a 1ª linha de tratamento em 100% dos casos tratados sob a forma de corticoterapia oral (90%), com prednisona ou pulsoterapia com metilprednisolona ou dexametasona (10%). Lúpicos e SAF receberam também tratamento específico para doença de base com hidroxicloroquina e/ou azatioprina. O tempo mediano de resposta (PLT 100.000) à 1ª linha de tratamento foi de 28 dias (17-48). Dezesseis (47% dos tratados) evoluíram de forma corticodependente, corticorrefratária ou recaíram pós-fim da 1ª linha, e o tempo mediano até a necessidade de 2ª linha foi de 12 semanas (5-26). Destes, 12 (75% dos recaídos, 26% de toda a coorte) foram submetidos à esplenectomia e 2 à azatioprina (por serem portadores de LES) em 2ª linha. Pacientes que recaíram pós-esplenectomia (50%) receberam azatioprina em 3ª linha, e 2 (4,4%) foram refratárias a múltiplos esquemas incluindo danazol, dapsona e ciclosporina, sendo que uma persiste refratária com PLT 10-20.000/mm^3 e pouco sangramento; e outra está em resposta parcial com eltrombopag. Esplenectomia foi considerada curativa em 60% dos pacientes a ela submetidos (7/12, 15% de toda a amostra). Houve um óbito (2,2%) por sepse em paciente em remissão completa pós-esplenectomia sem uso de imunossupressor. A sobrevida livre da necessidade de tratamentos além de corticoide por período curto e esplenectomia (ou seja, além da 3ª linha) foi de 80% em 2 anos. **Discussão/ conclusão:** Os dados refletem a experiência de um serviço público com acesso a poucas linhas de tratamento e se assemelham epidemiologicamente a estudos já publicados. Conforme o recomendado pelas diretrizes internacionais vigentes, nos pacientes em que há indicação de tratamento, após falha aos corticosteroides, é indicada esplenectomia. No entanto, na recaída/refratariedade pós-esplenectomia, diferentemente das recomendações atuais, segue-se com azatioprina ou ciclosporina pela dificuldade de acesso a rituximabe e análogos de trombopoietina, com boa resposta.

594 USO DE RITUXIMABE EM PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA REFRATÁRIA À PLASMAFÉRESE E CORTICOIDE

Nunes AL, Fassina K, Fenili AC, Capra MEZ, Ribas JF, Moreno FL, Vidor S, Schuh HA, Villela LP

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

Introdução: A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma emergência hematológica rara, caracterizada por hemólise de hemácias, consumo de plaquetas e oclusão de arteríolas e capilares da microcirculação, ocasionando febre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, alterações neurológicas e injúria renal. A patogênese é definida na grande maioria das vezes pela deficiência de ADAMTS 13, uma protease clivadora do fator de von Willebrand. O tratamento inicial deve incluir início simultâneo de corticoides, plasmaférese e rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD 20. Na maioria das instituições brasileiras, porém, o uso do rituximabe, pelo seu alto custo, fica reservado para aqueles casos de refratariedade à plasmaférese e aos corticoides. Importante lembrar que a taxa de mortalidade em pacientes com diagnóstico tardio é de 90%, e de 20% para aqueles com diagnóstico e tratamento em tempo hábil. **Objetivo:** Relatar o caso de paciente atendida no Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre, com PTT, onde o uso de rituximabe resultou em remissão da doença. **Relato de caso:** E. C. O. L., sexo feminino, 60 anos de idade, hipertensa, diabética e dislipidêmica prévia foi admitida em abril deste ano no HNSC em Porto Alegre apresentando anemia, anisocitose, trombocitopenia (10.000 plaquetas) e DHL elevada, confusão mental e agitação psicomotora. Marido relatava que desde o mês de março a paciente apresentava episódios definidos pelos médicos como AIT (acidentes isquêmicos transitórios). Logo ao ser admitida no hospital foram vistas em lâmina de sangue periférico fragmentação eritrocitária e plaquetopenia. Frente ao diagnóstico de PTT, em 12/04/18 foram iniciadas pulsoterapia com metilprednisolona e plasmaférese terapêutica. Evoluiu com piora da função renal, necessitando de hemodiálise, além de choque séptico com posterior resposta à antibioticoterapia e à vasopressores. Apesar das altas doses de corticoterapia e após 18 sessões de plasmaféreses diárias, permanecia com sinais de fragmentação, DHL elevado e plaquetas diminuídas. No dia 04/05/18 foi então realizada a primeira dose de rituximabe, ainda associado à plasmaférese e à prednisona em redução gradual. No total, foram administradas 4 doses semanais de rituximabe, com excelente resposta (melhora gradual da fragmentação, trombocitopenia e consequentemente do estado geral da paciente), possibilitando a alta hospitalar. E.C.O.L. segue em acompanhamento ambulatorial 2 meses depois, em remissão. **Conclusão:** O rituximabe, a corticoterapia e a plasmaférese são, juntos, o tratamento padrão inicial para PTT. Ainda que em alguns casos o anticorpo monoclonal seja reservado apenas para os casos refratários às outras medidas, ele tem mostrado excelentes resultados.

595 HÁ RELAÇÃO ENTRE OS ACHADOS DA COLORAÇÃO DE RETICULINA E A EVOLUÇÃO CLÍNICA NA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNOMEDIADA (PTI)? – ESTUDO DE 120 PACIENTES COM AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DE MEDULA ÓSSEA

Kanda RG, Miot HA, Domingues MAC, Melo LN, Oliveira CC, Kwan DN

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica imunomediada (PTI) tem seu diagnóstico fundamentado em avaliação clínica e laboratorial criteriosa. A avaliação da medula óssea (MO) não é imprescindível para o diagnóstico, não existindo um padrão morfológico uniforme de apresentação. **Objetivo:** Avaliar as características histopatológicas de MO de pacientes com PTI, buscando associações entre essas variáveis e os desfechos evolutivos, visando valorizar as informações que esse procedimento pode fornecer no manejo terapêutico desses pacientes. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo com 120 pacientes com amostras de coágulo de medula óssea (CMO) e/ou biópsia de medula óssea (BMO), contemplando reavaliação morfológica (citológica e histológica), graduação da reticulina e de depósitos de hemossiderina, além de revisão clínico-evolutiva dos prontuários médicos. Associações foram construídas, considerando os desfechos e a faixa etária, sempre com valor de p inferior a 0,05. **Resultados:** Todos os pacientes tinham amostras de CMO, sendo esse um diferencial do estudo em relação à literatura. Hiperplasia megacariocítica foi observada em 109 (90,8%) pacientes e reticulina aumentada foi diagnosticada em nove pacientes, sendo cinco deles portadores de desfecho desfavorável clinicamente (p = 0,042). O aumento da graduação da reticulina mostrou-se associado com maior risco de evoluções negativas. **Discussão e conclusão:** A MO na PTI pode ser avaliada pelo coágulo sem prejuízo à análise. A histologia medular, nesses casos, pode fornecer informações que contribuam para o entendimento evolutivo do paciente como, por exemplo, a determinação do grau da reticulina, assunto pouco explorado pela literatura.

596 PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE (PTI) SECUNDÁRIA À INFECÇÃO AGUDA POR TOXOPLASMOSE: UM RELATO DE CASO

Nascimento NDD, Nascimento JMTPD, Júnior RPC, Sá MMS, Coradi CS, Carrillo RG, Casas PHDCFL, Rodrigues LA, Teixeira DC

Santa Casa da Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de PTI secundária à infecção aguda por toxoplasmose e demonstrar a importância do diagnóstico de causas secundárias envolvidas no surgimento desta entidade. **Materiais e métodos:** As informações contidas neste relato de caso foram obtidas por meio de revisão de prontuário, acompanhamento do paciente no

serviço de internação da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte e revisão de literatura. **Resultados:** L.T.A. 23 anos, previamente assintomática, com relato de prostração e linfonodomegalia retroauricular e cervical com uma semana de evolução, associada à epistaxe, gengivorragia e surgimento difuso de petéquias. Ausência de febre ou outros sintomas associados. Relato de contato constante com gatos. Ao exame físico, presença de linfonodos de consistência fibroelástica, móveis, dolorosos à palpação e não aderidos a planos profundos em regiões cervical e retroauricular. Ausência de visceromegalias. Exames laboratoriais evidenciavam alteração importante de plaquetometria (plaquetas 3.000). Extensão propedêutica com solicitação de sorologias e mielograma. Sorologia para toxoplasmose IgM positivo e mielograma com aumento da série megacariocítica. Diante da história clínica e propedêutica, é realizada transfusão de plaquetas, corticoterapia e tratamento para toxoplasmose com pirimetamina, sulfadiazina e ácido folínico por três semanas. Paciente apresentou regressão completa dos linfonodos e melhora da plaquetopenia após uso inicial de dexametasona, seguido de prednisona. Houve aumento dos títulos de IgG para toxoplasmose semanas após o diagnóstico. **Discussão:** A PTI é descrita como um distúrbio plaquetário adquirido caracterizado pela produção de autoanticorpos contra antígenos plaquetários, comum na prática clínica, com incidência de casos de 12/100.000 adultos. Pode ser idiopático ou secundário. Nos casos secundários, pode resultar do uso de medicamentos, de doenças autoimunes e de quadros infecciosos, como a toxoplasmose. Dentre os poucos casos descritos na literatura de PTI secundária à infecção por toxoplasmose, pequena parcela dos pacientes responde bem à corticoterapia, podendo ser necessário esplenectomia. Alguns pacientes podem evoluir para PTI crônica. **Conclusão:** A PTI secundária à infecção aguda por toxoplasmose constitui uma entidade pouco descrita na literatura, que necessita de alta suspeita diagnóstica, história epidemiológica e sorologias compatíveis para diagnóstico e tratamento precoces. Pode evoluir para púrpura trombocitopênica crônica, sendo essencial a investigação e exclusão de outros diagnósticos diferenciais.

597 PERÍODO GESTACIONAL E SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÊMICA ATÍPICA: REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

Fernandes AS[a], Botelho LFB[a,b], Gomes BN[a], Brito AS[a], Lima GGM[a], Frana KAN[a], Filho WAF[a], Coutinho PGC[a], Abrantes MBSO[a], Cavalcante BCB[a]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPb), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Este trabalho objetiva esclarecer a relação entre a síndrome hemolítico-urêmica atípica (SHUa) e o período gestacional no tocante à epidemiologia, diagnóstico diferencial e tratamento. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura desenvolvida por meio da busca de artigos publicados sobre esta relação, utilizando a base de dados PubMed e os descritores "*atypical hemolytic uremic syndrome*" e "*pregnancy*", com "*Title/Abstract*", selecionando apenas textos escritos na língua inglesa, no período englobado entre 1 de janeiro de 2010 e 30 de abril de 2016. Foram localizados 25 artigos, dos quais foram selecionados 13. **Resultados:** Onze artigos armam que o período gestacional atua como um gatilho para desenvolvimento de SHUa. Dentre esses, sete armam que a SHUa associada à gestação ocorre, em sua maioria, no período pós-parto e que o risco da doença é maior durante a segunda gravidez. Em relação à epidemiologia, dois artigos sustentam que a SHUa ocorre em 1 a cada 25 mil gestações. Amorim et al. fala que a síndrome possui alta morbimortalidade materna em longo prazo. Outros armam que a incidência de SHUa associada à gestação não é bem conhecida, sendo provavelmente similar à púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). Quanto ao diagnóstico diferencial da doença, quatro artigos colocam síndrome HELLP, PTT e SHUa como as principais hipóteses consideradas. George et al. mostram que quando uma mulher grávida ou no pós-parto apresenta-se com severa anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, essas três hipóteses são as principais causas e requerem tratamento imediato. Fakhouri et al. colocam que complicações hipertensivas na gestação ainda são as principais causas de injúria renal aguda nesse período. Saad et al. propõem tabelas que explicitam características de distinção entre as doenças. Em relação ao tratamento, onze artigos citaram o eculizumab como a melhor terapia específica para a SHUa associada à gestação. James N., George et al. consideram que, apesar de as consequências em longo prazo do tratamento com eculizumab na SHUa não serem bem definidas ainda, na falta de uma terapia específica efetiva muitas pacientes desenvolverão doença renal em fase terminal. Amorim et al. consideram que a ativação não controlada da via alternativa do complemento justifica o uso de terapia com Eculizumab, induzindo bloqueio no complemento terminal. Saad et al. armam que apesar do possível sucesso inicial com a terapia de reposição plasmática na SHUa, os padrões anormais de ativação do complemento e a MAT provavelmente persistem, com risco de danos orgânicos irreversíveis, especialmente renais. **Discussão:** A SHUa é uma doença rara, de origem genética, com risco de morte, caracterizada por ativação crônica não controlada do complemento, definida pela tríade anemia hemolítica microangiopática não imune com presença de esquizócitos, trombocitopenia e insuficiência renal aguda, levando à ocorrência de dano endotelial e fenômenos de microangiopatia trombótica. **Conclusão:** A gestação e, em especial, os períodos pós-parto são definitivamente importantes fatores desencadeantes. A SHUa ainda carece de grandes estudos na literatura, porém as evidências existentes são suficientes para armar que uma de suas principais apresentações ocorre durante o período gestacional, em especial no pós-parto. É necessário um adequado diagnóstico diferencial, bem como terapêutica específica precoce, atualmente constituída no eculizumab como primeira escolha.

598 ESCORBUTO, DOENÇA ESQUECIDA, PORÉM IMPORTANTE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EM QUADROS DE DEPRESSÃO GRAVE

Lucena GS[a], Damasceno CN[b], Veloso WF[b], Silva FDNC[a], Arruda MM[a,b,c]

[a] *Hospital Regional do Gama da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (HRG/SES-DF), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC), Brasília, DF, Brasil*
[c] *Hospital Sírio-Libanês – Centro de Oncologia, Unidade Brasília, Brasília, DF, Brasil*

Objetivo: Relatar caso de paciente previamente obesa com desnutrição grave, secundária a quadro psiquiátrico, evoluindo com polineuropatia axonal difusa e escorbuto. **Material e método:** Revisão de prontuário e revisão de literatura na plataforma PubMed. **Resultados/relato de caso:** Mulher, 38 anos, antecedente de depressão maior, previamente obesa, vinha apresentando hiporexia por inapetência, com perda ponderal de 20 kg nos últimos 6 meses. Há 4 meses passou a referir parestesia de membros inferiores (MMII) e abdome até epigástrio. Evoluiu com fraqueza muscular progressiva nos quatro membros, pior em MMII, com dificuldade de deambulação de evolução rápida, sendo incapaz de deambular em 15 dias do início deste quadro. Ao exame: em cadeira de rodas, fala arrastada, lentificada, força reduzida 3+/5 em MMII, redução de sensibilidade e reflexos profundos ausentes; equimoses em membros e dorso compatíveis com pequenos traumas, livedo *reticularis*; lesões orais aftoides sangrantes com infecção secundária por cândida. Foi hospitalizada para investigação diagnóstica, submetida à reposição de ferro e vitaminas do complexo B (B1, B6, ácido fólico, B12). Durante a internação, as equimoses pioraram consideravelmente e não houve melhora das lesões orais com antifúngicos. Laboratório: hipoalbuminemia (2,2 g/dL, VR 3,5-5,2), hipotransferrinemia (49 µg/dL, VR 135-392), anemia macrocítica com queda rápida da hemoglobina (de 9,9 para 7,2 g/dL, VCM 113 fL) e reticulocitose (11,6%, 247.000/µL). Eletroneuromiografia com polineuropatia axonal difusa. Aventada possibilidade de escorbuto para explicar a púrpura e as lesões orais, iniciada reposição de vitamina C venosa. Dosagem de ácido ascórbico 0,6 mg/L (VR 4,6-15). No entanto, por estar extremamente debilitada, evoluiu com choque séptico de foco pulmonar e óbito. **Discussão/conclusão:** Escorbuto é a síndrome clínica decorrente da deficiência de vitamina C, infrequente nos dias atuais pela ampla oferta de vitaminas em uma miríade de alimentos industrializados. Este fato faz dele também subdiagnosticado. Relaciona-se com alcoolismo, restrições alimentares e doenças psiquiátricas. O ácido ascórbico serve como cofator para produção de colágeno e sua deficiência gera prejuízo nesta síntese, levando a equimoses e sangramentos mucosos por fragilidade capilar e não decorrentes de alterações plaquetárias ou outros distúrbios de hemostasia primária. Possui clínica variável: mal-estar, fadiga e letargia, anemia

por hemorragia dos tecidos, mialgia, dor óssea, hipertrofia gengival, alterações de humor, cabelos quebradiços, pelos "em saca-rolhas" e sangramento perifolicular compõem o quadro. Fases tardias, em que surgem edema generalizado, hemólise, icterícia, neuropatia e febre são mais graves, apresentando maior risco de óbito. O reconhecimento precoce de deficiências nutricionais graves pode ser difícil nos dias atuais, especialmente em pacientes previamente obesos, pois os sintomas são vagos e inespecíficos, simulando uma variedade de condições mais frequentes. Todavia, deve-se manter este diagnóstico diferencial na prática clínica, uma vez que reconhecido é de fácil tratamento e rápida resposta, evitando-se complicações letais.

599 PSEUDOTROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR EDTA E POSSÍVEIS MEDIDAS CORRETIVAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Santos MD, Santos VRD, Correia NBS, Archiminio RDS, Oliveira TS, Sousa ICL

Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: Plaquetas são fragmentos citoplasmáticos anucleados presentes no sangue e produzidos a partir de megacariócitos, que têm por função principal participar do processo de coagulação. Quando há uma diminuição nos valores normais de plaquetas, tem-se um caso de trombocitopenia que pode estar relacionado com o risco aumentado de sangramentos, entretanto falsos resultados de baixos valores plaquetários poderão acontecer, não resultando em sangramentos para o indivíduo. A este mecanismo distinto chama-se pseudotrombocitopenia. A pseudotrombocitopenia consiste em um fenômeno *in vitro* originário pela interação com o anticoagulante EDTA. A distinção entre trombocitopenia e pseudotrombocitopenia faz-se extremamente necessária para evitar errôneos laudos e, por conseguinte, procedimentos desnecessários ao paciente. **Objetivo:** O presente trabalho tem por finalidade abordar bibliograficamente o fenômeno da pseudotrombocitopenia induzida por EDTA, como também as possíveis medidas corretivas para tal evento clínico. **Material e método:** Trata-se de uma pesquisa do tipo qualitativa, retrospectiva e exploratória, efetuada nos meses de março a abril de 2018, nas bases do PubMed, SciELO e LILACS. Os critérios de seleção levaram em consideração artigos publicados a partir de 2011, selecionados por busca a partir de termos como "pseudotrombocitopenia" e "EDTA". **Resultados:** Diante do estudo, constatou-se que o ácido etilenodiamina tetra-acético (EDTA) é um quelante de cálcio que impede o início da cascata de coagulação do sangue, permitindo que amostras sanguíneas sejam analisadas *in vitro*, ainda assim eventos de aglutinação de plaquetas na presença do EDTA poderão ocorrer, acarretando a pseudotrombocitopenia causada pelo autoanticorpo existente no plasma anti-glicoproteína IIb/IIIa localizada na membrana, levando à aderência entre elas. Também pode ocorrer o satelitismo plaquetário, onde o anticorpo liga-se, através da porção "Fab", ao epítopo da glicoproteína e ao neutrófilo pela sua porção "Fc". Desta forma, os analisadores automáticos que realizam o hemograma não conseguem diferenciar plaquetas aglutinadas e contabilizam valores abaixo do normal ou as reconhecem como leucócitos, induzindo também a quadros de pseudoleucocitose. A pseudotrombocitopenia também é descrita pela ausência de sinais e sintomas normalmente encontrados em casos de baixo número de plaquetas, indicando um fator de alarme para a verificação da veracidade da contagem. A confirmação do diagnóstico é feita normalmente com a contagem de plaquetas imediata após a coleta do sangue com EDTA e, após quatro horas, repetindo-a. **Desenvolvimento:** Diante da problemática como alternativa, pode-se usar o citrato de sódio a 3,8% ou, ainda, fazer a análise do sangue sem anticoagulante imediatamente após a coleta. Em casos confirmados de pseudotrombocitopenia, há a presença de grumos de plaquetas na extensão da amostra de sangue distendida e, por vezes, existência de trombócitos ao redor de leucócitos, principalmente os neutrófilos. **Conclusão**: A ocorrência da trombocitopenia desenvolve determinados transtornos nos portadores, como tempo maior de sangramento e, por isso, precisam ser estudados e tratados. A identificação da pseudotrombocitopenia é de suma importância dentro do campo das análises clínicas para evitar a submissão de pacientes a procedimentos desnecessários, como punção de medula, transfusões plaquetárias ou medicação.

600 RELATO DE CASO: PSEUDOTROMBOCITOPENIA SEVERA – PLAQUETAS AGREGADAS EM MÚLTIPLOS ANTICOAGULANTES

Damélio LG, Silva DF, Sepulveda PS, Quasne HL, Catarino DGM, Oliveira LAM, Mourad SC, Bassitt RP

Grupo Fleury, Brasil

Objetivo: Relatar caso de pseudotrombocitopenia grave em paciente hospitalar que poderia gerar resultados críticos de plaquetas passíveis de conduta médica. **Materiais e métodos:** Este trabalho foi realizado através da análise de prontuário eletrônico, assessoria médica e resultados laboratoriais de forma retrospectiva. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 72 anos, caucasiano, admitido em serviço de emergência hospitalar com quadro de odinofagia persistente com exsudato presente e linfadenomegalia sugestiva de doença linfoproliferativa. Como antecedentes pessoais, apresentava dislipidemia (em tratamento com rosuvastatina) e hiperplasia benigna da próstata (em uso de finasterida precedida de ressecção transuretral de próstata) e amidalectomia prévia. Ele tinha histórico familiar positivo para neoplasia. A análise imuno-histoquímica da linfadenomegalia descartou a hipótese de linfoproliferação. Durante a internação apresentou resultados falsamente reduzidos de plaquetas coletadas em tubos contendo os anticoagulantes EDTA, citrato de sódio e compostos de Mg (Thromboexact®), padrão-ouro nas determinações das pseudotrombocitopenias, com os seguintes resultados encontrados: 123.000, 33.000 e 62.000 plaquetas/mm³, em média, respectivamente. Em todos os casos o analisador hematológico emitiu o alarme de presença de agregados plaquetários, que sempre foi confirmada pela análise microscópica, resistentes à agitação mecânica sem correção da plaquetometria, fato que direcionou à contagem especial de plaquetas. A fim de verificar se o anticorpo reagia a frio, uma das coletas foi realizada com tubos aquecidos utilizando os três anticoagulantes. Os resultados se mantiveram subestimados iguais aos dos tubos não aquecidos: 21.000, 41.000 e 110.000 plaquetas/mm³, nos tubos de EDTA, citrato de sódio e compostos de Mg, respectivamente. Para todos os casos, a agitação mecânica não foi efetiva para desfazer os agregados. **Discussão:** Relatamos um caso com potencial neoplasia que necessitou intervenção cirúrgica para o diagnóstico cuja pseudotrombocitopenia poderia causar transtornos para o diagnóstico e tratamento. Foi possível observar que os anticorpos que causaram a pseudotrombocitopenia possuíam reação cruzada com todos os anticoagulantes utilizados e não tinham atividade dependente da temperatura baixa. Nas plaquetopenias encontradas nas rotinas hematológicas é necessário ter a avaliação mais precisa a fim de evidenciar apenas os casos que podem demandar tratamento e evitando condutas desnecessárias. As pseudotrombocitopenias têm sido amplamente discutidas no meio acadêmico e clínico pelo seu impacto e casualidade. Em geral, são resultados de interações do EDTA dos tubos de coleta com anticorpos das classes IgG, IgM ou IgA, aos epítopos plaquetários GPIb/IIIA que causam agregados plaquetários. Estes anticorpos podem ter comportamento cíclico e têm interação geralmente em temperaturas reduzidas. **Conclusão:** E nesse caso, mesmo com diferentes tipos de anticoagulantes utilizados nas coletas em temperatura ambiente e aquecida, não foram efetivos para retirar a interferência que levava a falsa trombocitopenia, resultando na liberação de valor de plaquetas estimado com observação de presença de agregados plaquetários. Entretanto, a contagem de plaquetas mais próxima do normal permitiu a condução diagnóstica do paciente.

601 TROMBOCITOPENIA IMUNE (PTI) COM APRESENTAÇÃO CATASTRÓFICA: COMO CONDUZIR?

Siqueira DB, Siqueira IA, Oliveira LCP, Prestes POP, Okazaki E, Valim AKZ, Rothschild C, Damico EA, Rocha V, Villaca PR

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

Objetivos: Relatar o manejo de um caso catastrófico de trombocitopenia imune (PTI) com sangramento em orofaringe, obstrução de vias aéreas superiores e sangramento alveolar. **Material e métodos:** Revisão de prontuário, descrição do caso e revisão bibliográfica. **Relato do caso:** Mulher, 25 anos, com diagnóstico de asma, sem outras comorbidades, admitida com quadro hemorrágico (gengivorragia, me-

trorragia, equimoses e hemorragia conjuntival) de início recente associado à plaquetopenia grave (10×10^9/L), não responsiva à corticoterapia. Veio transferida de outro serviço, onde recebera pulsoterapia com corticoide (CE) e transfusão de concentrado de plaquetas (CP). Afastadas causas secundárias de plaquetopenia, sendo diagnosticada PTI. Durante o desmame de CE (por falta de resposta), evoluiu com bolhas hemorrágicas na cavidade oral com plaquetas = 2×10^9/L, tendo sido iniciada imunoglobulina (IgGIV). Apresentou melhora clínica, porém sem incremento plaquetário. Prescrito dapsona, a qual foi substituída por ciclosporina por suspeita de leucemia linfocítica granular grande (não confirmada), sem resposta laboratorial (plaquetas < 10×10^9/L). Como mantinha púrpura molhada, sem incremento plaquetário, foi iniciado rituximabe e, antes da segunda dose, evoluiu novamente com bolhas hemorrágicas em cavidade oral e extenso coágulo em língua e retrofaringe, com necessidade de hospitalização. Realizada limpeza na cavidade oral para retirada do coágulo (fibrinólise local) e iniciada IgGIV e transfusão CP. No entanto, manteve sangramento na cavidade oral associado à dessaturação, plaquetopenia grave e queda de hemoglobina (10,5 para 6,4 g/dL). Tomografia revelou hemorragia alveolar e hematoma na cavidade oral, base de hemilíngua direita, estendendo-se posteriormente e com redução luminal da orofaringe neste nível. Devido à gravidade do caso, foi iniciado rFVIIa-FVII ativado recombinante (administrado após IgGIV e transfusão de plaquetas), além de antifibrinolíticos EV. Houve controle do sangramento, mas como mantinha plaquetas <10×10^9/L, foi mantida IgGIV. Reiniciadas infusões do anti-CD20, com incremento plaquetário (50-70×10^9/L), quando foi realizada esplenectomia videolaparoscópica, sem intercorrências. Alta hospitalar com plaquetas de 121×10^9/L, sem sangramento. Apresentou duas recaídas, ambas responsivas a CE e IgGIV. Atualmente encontra-se em remissão (plaquetas = 220×10^9/L), após 6 meses sem tratamento. **Discussão:** Na maioria dos casos, o curso clínico da PTI é leve, muitas vezes assintomática, o que levou à denominação de trombocitopenia imune. Em 5% dos casos há manutenção de plaquetometria < 20×10^9/L, quando o risco de sangramento é maior. Cerca de 10% dos adultos apresentarão sangramento grave, incluindo sangramento intracraniano. A presença de púrpura molhada (bolhas hemorrágicas na mucosa bucal, palato, fossa tonsilar ou lábios) representa risco de sangramento eminente e demanda intervenção terapêutica agressiva. Os *guidelines* fornecem recomendações que não contemplam estas situações graves, uma vez que não há tempo de aguardar a resposta clínica e laboratorial. No caso apresentado, a abordagem agressiva com IgIV, transfusão CP, CE, anti-CD20 e rFVIIa, seguido de esplenectomia, permitiu tratamento eficaz e seguro, com recuperação clínica e laboratorial. **Conclusão:** Este caso ilustra a gravidade da PTI em um paciente com púrpura molhada e a necessidade de rápida intervenção com múltiplas terapias que levem em consideração o mecanismo fisiológico da hemostasia e de ação das diferentes drogas.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: DOENÇAS DE COAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE

602 HEMATOMA EPIDURAL ESPINHAL ESPONTÂNEO ASSOCIADO AO USO DE WARFARINA: UM RELATO DE CASO

Moraes PVB, Brito TV, Giannini JR, Rocha FL, Aragão JO

Hospital Adventista Silvestre, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo/Apresentação do caso: Os autores apresentam o relato de caso de uma paciente de 60 anos, em uso regular de antagonista da vitamina K (warfarina) devido a duas tromboses venosas profundas prévias, que comparece ao pronto-socorro com queixa de lombalgia de forte intensidade há 3 dias, aliviando com analgésicos e modificação na posição. Relato de parestesia crural bilateral de início há 3 horas. Negava cefaleia ou outros sintomas. No exame físico observou-se redução da sensibilidade dos membros inferiores. Laboratório evidenciou INR incoagulável. Tomografia de abdome da admissão veio sem evidência de hematoma e/ou hemorragia retroperitoneal. Após 24 horas da admissão hospitalar, apresentou queda de 10 pontos no hematócrito sem exteriorização e evolução para paraplegia flácida, arreflexia associada à retenção urinária. Realizada ressonância nuclear magnética (RNM) de coluna toracolombar, HEEE sugestivo de edema e isquemia medular nível D11 – L1. Realizada transfusão de concentrado de hemácias e correção da coagulação com vitamina K e transfusões de plasma, sendo então posteriormente submetida à intervenção neurocirúrgica (laminectomia D11-D12-L1 com descompressão medular, associada à aspiração e drenagem de hematoma epidural). Após o tratamento cirúrgico e suporte fisioterápico, a paciente obteve melhora do quadro neurológico e recuperação funcional completa. Os autores apresentam uma breve revisão da literatura e comentam os aspectos do diagnóstico e tratamento empregados nessa rara patologia. **Discussão:** Os hematomas epidurais espinhais são uma causa rara de disfunção neurológica, estando vários fatores envolvidos na sua etiologia, como trauma, desordens da coagulação, terapia antiplaquetária, malformações arteriovenosas e cirurgia. Os hematomas epidurais espinhais espontâneos (HEEE) representam 0,3% a 0,9% das lesões que ocupam espaço no canal vertebral epidural. **Conclusão:** Orientar o paciente em uso de antagonistas de vitamina K quanto à necessidade de seguimento clínico-laboratorial é essencial, tendo em vista as possíveis consequências deletérias de não se ter um INR sob controle. O HEEE é uma emergência medular rara, com diagnóstico desafiador e os resultados do tratamento dessa patologia severa dependem fundamentalmente da precisão diagnóstica e do intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a descompressão cirúrgica.

603 TRATAMENTO PROFILÁTICO PARA GESTANTES COM MUTAÇÃO DA ENZIMA MTHFR 677T: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Carvalho BRV[a], Junior SW[b], Oliveira DA[b], Silva LVM[b], Nascimento VVD[b], Rocha VBF[b]

[a] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*

[b] *Faculdade Maurício de Nassau Uninassau (Uninassau), Aracaju, SE, Brasil*

A metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR) é uma enzima de ação crítica para o metabolismo do folato. Sua alteração pode causar uma série de complicações e, possivelmente, estados de instabilidade hemodinâmica. O objetivo do estudo é comparar diferentes terapias profiláticas como forma de prevenir eventos tromboembólicos relacionados à hiper-homocisteinemia hereditária descritas na literatura, aplicadas a pacientes gestantes com pesquisa positiva do polimorfismo genético MTHFR 677T. **Métodos:** Trata-se de revisão integrativa da literatura existente. As bases de dados utilizadas foram: MEDLINE, Cochrane, LILACS, SciELO e outras para resultados negativos ou não publicados, sendo elas: *Clinical Trials* (clinicaltrials.gov) e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ensaiosclinicos.gov.br). Foram procurados estudos dos últimos 5 anos (2012 a 2017) nas línguas português, inglês e espanhol. Os termos de busca foram predefinidos e estabeleceram-se as correspondências DeSH e MeSH para cada base. Foram incluídos estudos observacionais (longitudinais ou transversais) e de intervenção. Foram excluídos manuscritos não compatíveis com as características preestabelecidas quanto à data, idioma e objetivo. As buscas foram conduzidas por 2 pesquisadores, utilizando metodicamente os critérios elencados. **Resultados:** Após a busca nos respectivos bancos de dados, encontrou-se um total de 237 artigos correspondentes aos termos pesquisados. Das 6 bases, 3 não possuíam nenhum resultado compatível. Dos 237 trabalhos, 225 foram excluídos por inadequação aos critérios de inclusão e exclusão, idioma e/ou data. Restaram, portanto, 12 publicações para análise secundária. Nesta, no mínimo outros 2 pesquisadores analisaram isoladamente cada artigo, sendo que 10 dos trabalhos foram descartados por várias inadequações, desde o objetivo do estudo até a falta de terapia profilática aplicada. Restaram, portanto, apenas 2 referências, que foram utilizadas por comportarem todos os critérios. **Discussão:** O primeiro estudo apresenta resultado positivo para o tratamento de mulheres com mutação C677T do MTHFR preventivamente através da utilização de aspirina, HBPM e ácido fólico, aumentando as taxas de nascidos vivos. O segundo conclui ser importante diminuir os níveis de hiper-homocisteinemia em pacientes com polimorfismo do MTHFR, e que metilfolato e vitamina B6 e B12 se mostraram efetivos nesse objetivo, o que

melhorou, possivelmente, o desfecho obstétrico. **Conclusão:** A mutação 677 CT no gene responsável pela produção da MTHFR mostra ter característica potencialmente trombofílica. As terapias testadas com o objetivo profilático mostraram redução importante nas taxas de desfechos obstétricos tendo, inclusive, redução de abortos, o que, além de fortalecer a relação entre a alteração genética e o estado pró-trombótico, indica benefício da profilaxia para as mulheres que comprovadamente possuem esta variante. É inegável a limitação desse estudo por conta da ínfima quantidade de artigos compatíveis com os critérios de análise, o que estabelece a necessidade de mais trabalhos para melhor definição sobre o tema.

604 HEMOFILIA A ADQUIRIDA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Moura HC[a], Aroucha AQMS[a], Vanderlei AM[b], Correia MCB[b], Bueno TMF[b], Filho FADV[c], Santos IMF[a], Chaer LN[a], Costa MFH[a,b,c]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Hemofilia A adquirida (HAA) é uma doença rara decorrente da presença de autoanticorpos da classe IgG contra o fator VIII (FVIII) endógeno e resulta em episódios de sangramentos espontâneos e severos. A HAA ocorre mais comumente em pacientes idosos com comorbidades. Também pode ocorrer durante gestação e em pacientes jovens portadores de doença autoimune. Cerca de 50% dos casos é idiopático, mas existe também associação com malignidades, doenças autoimunes (mais comumente a artrite reumatoide), infecções e determinadas medicações, como o interferon alfa. Os casos na pediatria são raros. A apresentação clínica mais comum é o sangramento subcutâneo, seguido de sangramentos do trato gastrointestinal, muscular e geniturinário. O sangramento do sistema nervoso central é raro. A suspeita diagnóstica deve ser considerada em pacientes idosos ou mulheres no periparto ou pós-parto que apresentam início de sangramento anormal e prolongamento isolado de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de protrombina (TP) normal. O diagnóstico é confirmado na presença de inibidor de FVIII. O manejo destes pacientes é desafiador, pois consiste em erradicação dos inibidores do FVIII, tratamento de doença de base, se presente, e controle e prevenção de sangramentos. Relata-se caso de paciente de sexo feminino, 46 anos, encaminhada para avaliação diagnóstica de sangramento importante (hematoma extenso no membro superior esquerdo e inferior direito) sem associação a traumatismo. Devido ao sangramento, foi evidenciada anemia normocítica e hipocrômica (Hb 4,9) ao hemograma. Solicitados exames para pesquisa de coagulopatia com TTPa não coagulável, fibrinogênio e INR normais. Provas de hemólise e coombs direto foram negativos, funções hepática, renal e tireoidiana sem alterações, sorologias virais negativas e marcadores de doenças reumatológicas sem alterações. Realizado teste da mistura com correção parcial (a relação dos tempos do TTPa da paciente e de um paciente normal foi de 2,34). A dosagem do FVIII foi de 0 (valor de referência normal: 40 a 200%) e a dosagem de inibidores de FVIII foi 115,2 UB/mL (valor normal é 0). Paciente diagnosticada com hemofilia A adquirida, sendo iniciado corticoterapia com prednisona na dose de 1 mg/kg/dia, ciclofosfamida 400 mg/dia por 2 dias e crioprecipitado 06 UI por dois dias. Devido ao quadro clínico de anemia importante, paciente apresentava alta necessidade transfusional. Na investigação, foi evidenciado colelitíase à ultrassonografia abdominal. Foram solicitadas tomografias para avaliar causa neoplásica. Paciente evoluiu na enfermaria com dor abdominal intensa, vômitos, síncope, hipotensão e piora súbita da anemia, sendo administrado CCPA na dose de 75 UI/kg de 12/12 horas. Mediante hipótese de abdome agudo, a paciente foi transferida para serviço de cirurgia geral, onde evoluiu com óbito. O relato deste caso aborda uma doença rara, com diagnóstico laboratorial complexo e muitas vezes com desfecho desfavorável, com mortalidade em cerca de 30%. Como acomete paciente sem coagulopatia prévia, a doença é subdiagnosticada. Por isso o conhecimento dos aspectos clínicos desta patologia possui importância em todas as especialidades médicas para diminuir a mortalidade mediante diagnóstico e tratamento precoces.

605 EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO DOS INDIVÍDUOS PORTADORES DE COAGULOPATIAS ATENDIDOS NO CENTRO DE HEMOTERAPIA DE SERGIPE

Teles WS[a], Pádua PD[b], Santos CND[b], Santana JVF[a], Menezes AN[a], Santos RDL[a], Santos CAD[b], Silva APBP[a], Santos MRD[b]

[a] *Centro de Hemoterapia de Sergipe (Hemose), Aracaju, SE, Brasil*
[b] *Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil*

Os distúrbios hemorrágicos hereditários são caracterizados por causar alterações no processo de coagulação sanguínea, sendo as hemofilias A e B e a doença de von Willebrand as mais comuns. Partindo disso, o objetivo deste estudo foi realizar um levantamento científico das condições clínicas dos portadores de coagulopatias e analisar os resultados dos indivíduos que realizaram o diagnóstico laboratorial no Centro de Hemoterapia de Sergipe – HEMOSE. Trata-se de uma pesquisa com 212 pacientes, abrangendo fatores epidemiológicos. Todos os dados foram estruturados no Microsoft Excel 2016 e analisados estatisticamente no *IBM Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 22,0. De acordo com a pesquisa, 59% (125) dos pacientes são do sexo masculino e 41% (87) são do sexo feminino (41%), sendo que, dos pacientes masculinos, 97,9% (92) apresentaram hemofilia A, 100% tiveram hemofilia B (12) e 20% (21) a doença de von Willebrand; já no que se refere ao sexo feminino, 2,1% (2) foram diagnosticadas com hemofilia A, 80% (84) com a doença de von Willebrand e 0% (0) com hemofilia B. Houve, ainda, 0,5% (1) dos casos com deficiência de fator VII, num sujeito do sexo feminino. Dos pacientes que obtiveram o diagnóstico da coagulopatia no HEMOSE, houve uma maior prevalência da doença de von Willebrand, seguida da hemofilia A e, por último, da hemofilia B. Observa-se, através dos resultados encontrados, que os pacientes atendidos no HEMOSE apresentam semelhanças com pacientes de outros hemocentros quanto ao perfil epidemiológico deles; no entanto, na medida em que ocorreram investimentos em tratamento para essas coagulopatias, houve uma grande melhoria na qualidade de vida dos portadores.

606 NOVOSEVEN® IN THE TREATMENT OF ACQUIRED HAEMOPHILIA A: RESULTS FROM THE PROSPECTIVE STUDY (ACQUI-7) IN FRANCE

Bonamichi-Santos R[a], Fagundes G[a], Derlon AB[b], Guillet B[c], Aouba A[d], Borg J[e], Schved J[f], Schneid H[g], Villette B[g], Levesque H[e]

[a] *Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA, São Paulo, São Paulo, Brazil*
[b] *Hemophilia and von Willebrand Disease Center, University Hospital of Caen, Caen, France*
[c] *University Hospital of Rennes and Rennes University, Rennes, France*
[d] *University Hospital of Caen, Caen, France*
[e] *University Hospital of Rouen, Rouen, France*
[f] *University Hospital St Eloi, Montpellier, France*
[g] *Novo Nordisk, La Defense, France*

Introduction: The efficacy and safety of the recombinant factor Vila (rFVIIa, NovoSeven®) in patients with acquired haemophilia A (AHA) are well established, but common practice data for bleeding control are limited. The objective of this French prospective observational multicentre study in treatment of AHA (ACQUI-7) was to detail haemostatic management of NovoSeven® in real-life. **Methods:** Data were collected during a 3-year period from medical records of patients with AHA (auto anti-FVIII inhibitor > 1 BU, factor VIII activity < 50%) treated with rFVIIa according to the investigator's judgement and therapeutic practice of each of the 20 sites involved. **Results:** Twenty-seven patients (18 males), 59% idiopathic AHA, aged 76 years (1 14 SD), were treated with rFVIIa for 27 bleeds (severe 89%). Locations of bleeding were: muscle (44.4%), gastrointestinal tract (11.1%), urinary tract (11.1%), skin (7.4%), pleural and retroperitoneal areas (both 7.4%), joints (3.7%), oropharyngeal tract (3.7%), and dental extraction wound (3.7%). The rFVIIa was initiated as a first-line treatment and it was effective for 89% of the bleeding episodes. The following data for all the bleeds are presented as median [Q1; Q3]. The initial dose was 90.5 [83.2; 100.0] $tg.kg^{-1}$. The duration of treatment was 4 days [2; 11], with a total number of 12 injections [5; 21]. The cumulative dose was 0.90 $mg.kg^{-1}$ [0.48; 1.79]. No serious adverse events, including thromboembolic events, were related to rFVIIa. Among the six deaths reported (sepsis, bleeding, general

health deterioration [2], neoplasia [2]) one was immunosuppressive treatment-related (sepsis). **Discussion/Conclusion:** The current data are in line with other published real-life data regarding efficacy, dose and duration of rFVIIa in AHA (EACH2, SACHA). The study provides additional information on the daily use of NovoSeven® in the treatment of AHA.

607 BODY MASS INDEX WAS FOUND TO BE THE BEST PREDICTOR FOR THE PHARMACOKINETICS OF RECOMBINANT FACTOR VIII

Bonamichi-Santos R[a], Fagundes G[a], Tiede A[b], Goldmann G[c], Miljic P[d], Korsholm L[e], Matytsina I[e], Persson P[e], Lissitchkov T[f]

[a] *Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA, São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Hannover Medical School, Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, Hannover, Germany*
[c] *Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, University of Bonn, Bonn, Germany*
[d] *Clinic of Haematology, Faculty of Medicine, University in Belgrade, Belgrade, Serbia*
[e] *Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Denmark*
[f] *Clinica of Haematology, Specialized Hospital for Active Treatment of Haematological Diseases, Sofia, Bulgaria*

Introduction and objective: Factor VIII (FVIII) products are typically administered by body weight (BW), which may result in lower or higher postdose FVIII activity levels than desired in underweight and obese patients with haemophilia, respectively. We evaluated the pharmacokinetics (PK) of turoctocog alfa in relation to body mass index (BMI) and other body composition descriptors in underweight to obese patients in the guardian™ 9 trial. A dose model to provide similar FVIII activity at 30 minutes (C30min) irrespective of BMI was also derived. **Materials and methods:** Previously-treated (> 150 exposure days) adults (≥ 18 years) with severe haemophilia A (< 1% FVIII) without inhibitors received a single 50 IU/kg/BW dose of turoctocog alfa after a 96 hour-washout. Patients were grouped into five groups by BMI: underweight (< 18.5 kg/m^2) to obese class II/III (≥ 35 kg/m^2). PK sampling was performed 0 – 72 hours postdose. C30min was the primary endpoint; key secondary endpoints were area under the FVIII activity-time curve from 0 to infinity (AUC0-inf), incremental recovery at 30 minutes (IR30min), terminal half-life (t½), clearance (CL), and volume of distribution at steady-state (Vss). FVIII activity was used to calculate PK endpoints. Potential predictors included body composition parameters and calculated predictors included BMI. Dependency of PK endpoints on predictors was analysed using several statistical regression models. **Results:** Thirty-five patients received turoctocog alfa. C30min ranged from 1.24 IU/mL (coefficient of variation [CV], 17.3%) to 1.96 IU/mL (CV, 13.2%) in underweight to obese class II/III patients, respectively (using the chromogenic assay); linear regression against BMI was 0.026 ($p < 0.0001$). AUC0-inf and IR30min were positively associated with BMI and body composition predictors; CL and Vss were negatively associated with the predictors. BMI best predicted PK endpoints, except for t1/2 which seemed to be independent of all predictors. These results were used to suggest a modification to the dose calculation. Dosing according to the proposed model would theoretically provide uniform PK across BMI groups. **Conclusions:** These findings demonstrate that FVIII dosing can be adjusted for individual body composition, in particular BMI, to achieve uniform peak FVIII activity. This is relevant for clinical situations where peak activity is important, e.g. surgery and treatment of bleeds.

608 A HEAD-TO-HEAD PHARMACOKINETIC COMPARISON OF N9-GP AND RFIXFC IN PATIENTS WITH HAEMOPHILIA B

Bonamichi-Santos R[a], Fagundes G[a], Ettingshausen CE[b], Hegemann I[b], Simpson M[b], Cuker A[b], Kulkarni R[b], Meldgaard R[b], Persson P[b], Klamroth R[b]

[a] *Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA, São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Hämophilie Zentrum Rhein Main, Mörfelden-Walldorf, Germany*

Introduction and objective: Nonacog beta pegol (N9-GP) and recombinant factor IX-Fc fusion protein (rFIXFc) are two extended half-life (EHL) rFIX compounds. Direct pharmacokinetic (PK) comparisons are lacking; thus, we report a head-to-head, single-dose PK trial of N9-GP and rFIXFc. **Materials and methods:** Paradigm™ 7 was a multicentre, open-label, randomised, crossover trial in previously treated (> 150 exposure days) adult males with congenital haemophilia B (FIX activity 2%). Patients received single injections (50 IU/kg) of N9-GP and rFIXFc with 21 days between doses. Plasma FIX activity pre-dose and at serial time points up to 240 hours post-dose was measured using respective validated one-stage clotting and chromogenic assays with normal human plasma as calibrator. The primary endpoint was the dose-normalised area under the FIX activity-time curve from 0 to infinity (AUC0-inf,norm). **Results:** Fifteen patients received study treatment. Based on FIX activity results from the one-stage clotting assays, the estimated AUC0-inf,norm was significantly higher for N9-GP than rFIXFc (9,656 versus 21,99 IU*h/dL; ratio: 4.39; $p < 0.0001$). Overall, N9-GP demonstrated significantly improved PK characteristics compared with rFIXFc. These findings were largely comparable when measuring FIX activity with a chromogenic assay and are consistent with published data for each compound. No patients developed inhibitors and no safety concerns were identified. **Conclusions:** This head-to-head comparison demonstrated that N9-GP had a higher incremental recovery and half-life than rFIXFc, resulting in a significantly improved PK profile (e.g. four times higher AUC and six times higher FIX activity at 168 hours). These findings will help clinicians to understand differences in PK characteristics between these EHL rFIX products.

609 CLINICAL EFFECTIVENESS OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII IN BLEEDING DISORDERS

Bonamichi-Santos R[a], Fagundes GZZ[a], Fegoun SBE[b], Cooper DL[c], Seremetis S[c], Négrier C[d], Neufeld EJ[e]

[a] *Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA, São Paulo, São Paulo, Brazil*
[b] *Novo Nordisk Health Care AG, Zürich, Switzerland*
[c] *Novo Nordisk, Inc. Princeton, USA*
[d] *Unite d'Hemostase Clinique, Hopital Cardiologique Louis Pradel, University Lyon I, Lyon, France*
[e] *St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA*

Introduction and objective: Recombinant activated factor VII (rFVIIa) received European approval in 1996. The aim of this summary is to review post-marketing effectiveness data from rFVIIa licensed indications of congenital hemophilia with inhibitors (CHwI), congenital factor VII deficiency (FVII CD), acquired hemophilia (AH), and Glanzmann's thrombasthenia (GT). **Materials and methods:** This summary includes rFVIIa post-marketing data from registries and observational studies conducted by Novo Nordisk between January 1996 and December 2016. A large body of evidence was available on the number of bleeds, patients, and the effectiveness of rFVIIa for acute bleeding from 10 studies (5 registries, 5 observational studies), and 6 studies (4 registries, 2 observational studies) reporting on rFVIIa use for surgeries and/or invasive procedures. **Results:** Registry data indicated that for acute bleeds, rFVIIa stopped up to 90% of bleeds in CHwI and 85% of bleeds in AH (with an independently conducted registry showing that 93% of bleeds in AH were stopped with rFVIIa). Registry data also showed "excellent" or "effective" outcomes in up to 92% of FVII CD bleeds and was rated as effective in 91% of GT bleeds when rFVIIa was used alone. For surgery and invasive procedures, registry data showed that bleeding was stopped in up to 91% of procedures performed in CHwI, was rated as excellent/good in 77% and fair/partially effective in 9% of bleeds in AH, and prevented bleeding in 95% of surgical or invasive procedures in individuals with FVII CD. Observational study data showed that rFVIIa was effective in up to 96% of acute bleeds and 91% of surgical procedures in CHwI, while in AH one observational study indicated that 89% of acute bleeds were controlled. In FVII CD, observational study data indicated that excellent/effective outcomes were achieved in 82% of bleeds and effective in 91% of bleeds associated with surgery/invasive procedures. No observational study data were available for GT. **Conclusions:** Post-marketing data collected over 20 years have consistently shown that rFVIIa provides effective bleeding control for its licensed indications (CHwI, FVII CD, AH, and GT), despite the varied underlying biology.

610 RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII: 20-YEAR SAFETY UPDATE INCLUDING > 5 MILLION ADMINISTERED DOSES

Bonamichi-Santos R[a], Fagundes GZZ[a], Elfegoun SB[b], Cooper DL[c], Rojas-Rios A[d], Négrier C[e], Neufeld EJ[f]

[a] *Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA, São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Novo Nordisk Health Care AG, Zürich, Switzerland*
[c] *Novo Nordisk, Inc., Princeton, USA*
[d] *Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark*
[e] *Unite d'Hemostase Clinique, Hopital Cardiologique Louis Pradel, University Lyon I, Lyon, France*
[f] *St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA*

Introduction and objective: Recombinant activated factor VII (rFVIIa) was first approved for use in Europe in 1996. This updated safety review summarizes data based on the use of more than 5 million standard rFVIIa doses (90 g/kg; calculated based on an individual weighing 40 kg) administered since approval in its licensed indications: congenital hemophilia with inhibitors, congenital factor VII (FVII) deficiency, acquired hemophilia, and Glanzmann's thrombasthenia. **Materials and methods:** A safety review of rFVIIa use in all licensed indications using data collected between 1996 and December 31, 2013 has been previously published. This update includes additional safety data collected since then, based on a systematic and periodic review of all cases reported cumulatively from spontaneous sources, scientific literature, and post-marketing studies and registries, up to December 31, 2016. **Results:** In total, 217 individuals treated with rFVIIa have experienced 249 thrombotic events (TE) (including thrombophlebitis). TEs were reported in 91 individuals who received rFVIIa treatment for congenital hemophilia with inhibitors, the majority of which were venous (46/105, 43.8%). In acquired hemophilia, TEs affected 66 individuals, with approximately equal proportions being arterial (26/72, 36.1%) or mixed (29/72, 40.3%). In Glanzmann's thrombasthenia, TEs were reported in 11 individuals treated with rFVIIa, the majority of which were venous (9/15, 60%). TEs were also reported in 49 people with congenital FVII deficiency treated with rFVIIa, most of which were venous (30/57, 52.6%). Overall, 95 of the 217 individuals with TEs (44%) recovered without sequelae or were recovering at the time of data collection. There have been no reports of thrombotic microangiopathy in any licensed indication. No neutralizing antibodies against rFVIIa were reported in congenital and acquired hemophilia with inhibitors or Glanzmann's thrombasthenia. **Conclusions:** Recombinant FVIIa has shown a favorable safety profile over 20 years of use. This updated safety review shows that despite substantial use, relatively few AEs and safety concerns have occurred when rFVIIa is used in relation to its licensed indications. Recombinant FVIIa has a favorable safety profile in approved indications and is well tolerated.

611 ACQUIRED HAEMOPHILIA PATIENTS' JOURNEY FROM THE EXHAUSTIVE FRENCH NATIONWIDE DATABASE COLLECTING THE ACTIVITY IN HOSPITAL (PROGRAMME OF MEDICALISATION OF THE SYSTEMS OF INFORMATION – PMSI)

Bonamichi-Santos R[a], Fagundes GZZ[a], Schved J[b], Aouba A[c], Borel-Derlon A[d], Borg J[e], Gaude A[f], Guillet B[g], Lévesque H[h], Villette B[f]

[a] *Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil LTDA, São Paulo, SP, Brazil*
[b] *University Hospital St Eloi, Regional Haemophilia Treatment Center, Montpellier, France*
[c] *University Hospital of Caen, Department of Internal Medicine, Caen, France*
[d] *University Hospital of Caen, Haemophilia and von Willebrand Disease Centre, Caen, France*
[e] *University Hospital of Rouen and INSERM CIC-CRB 0204, Haemophilia Treatment Centre, Rouen, France*
[f] *Novo Nordisk, La Defense Cedex, France*
[g] *University Hospital of Rennes and INSERM U 1085, Haemophilia Treatment Centre, Rennes, France*
[h] *University Hospital of Rouen, Department of Internal Medicine, Inserm U 1096, IRIB, Rouen, France*

Background: Epidemiological data on rare bleeding disorders is difficult to collect. Acquired haemophilia (AH) is a rare disease occurring in 1.48/million/year.[1] **Aims:** To establish if PMSI that could be a supplementary for current registries to define the patients with AH. **Methods:** International versions of ICD10* may differ and the one used in France by PMSI has no specific code for AH. The whole AH population could not be diagnosed; the authors decided to identify a new population based on elderly patients (65 years old) treated with by-passing agents (BPA) (rFVIIa/aPCC) for bleedings coded: D66, "Hereditary FVIII deficiency"; D68.4, "Acquired deficiency in clotting factor"; D68.3, "Bleeding disorders due to circulating anticoagulants". The analysis comprised 5 years (2010 to 2014). **Results:** The population represented 206 patients: 118 for D66; 67 for D68.4, and 21 for D68.3; 67% were treated with rFVIIa. Perhaps some patients belonging to this population did not have AH, but they were certainly few due to the criteria of selection. According to FranceCoag registry,[2] since January 1, 2009 76 patients with congenital haemophilia, irrespective of their age, are treated with BPA. Moreover, other elderly patients treated with BPA are very rare. To validate this methodology, the incidence of this population was compared to those of the published registries.[3] The present data were consistent with the registries over 5 years (200 patients). **Conclusions:** PMSI as an alternative to the registries for characterizing the journey of all AH patients was not possible. However, an elderly (65) subpopulation treated with BPA has been identified. A national standardization of the coding for AH should be considered for an optimal epidemiologic and medico-economic use of the PMSI. These results will allow starting the second phase of the project, a detailed analysis of the patients' journey which will also help to refine the population.

*10th International Classification of Diseases.

1. Collins et al. Blood 2007.
2. www.francecoag.org
3. Baudo. Blood 2012.

612 ESTUDO DOS EFEITOS DO TEMPO DE EXECUÇÃO NOS TESTES BÁSICOS DE COAGULAÇÃO EM PACIENTES COM E SEM TRATAMENTO ANTICOAGULANTE

Marques RF, Vicari P, Souza AAL, Martino MC, Boscolo DRR, Silva CS, Oliveira GL, Feres MC, Tufik S

AFIP – Medicina Laboratorial, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Os testes de coagulação são suscetíveis a muita interferência nos resultados — fatores ambientais, especialmente temperatura, material de coleta, anticoagulante específico, manipulação do tubo de coleta, além de centrifugação, entre outros, desempenham um papel importante nos resultados desses testes. Um dos grandes desafios dos laboratórios clínicos é realizar testes de coagulação no tempo recomendados pelo Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Nesse cenário, nos laboratórios que possuem muitas unidades de coleta, o cuidado no transporte até o local de realização dos testes é fundamental. Na literatura existem muitos estudos que objetivam o controle dos fatores de interferência para a realização desses exames de acordo com suas necessidades. **Objetivos:** Neste estudo, os autores precisaram identificar um tempo máximo de execução dos testes básicos de coagulação, mantendo-os à temperatura ambiente e sem centrifugação até o tempo de execução, sem impacto nos resultados. **Casuística e métodos:** Foram selecionados 100 pacientes da rotina laboratorial divididos em 50 sem tratamento e 50 com tratamento (um grupo warfarina e outro com AAS). Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, 5 tubos de sangue venoso foram coletados com citrato de sódio 0,109 mol/L -3,2WV% Vacuette® de cada voluntário. As amostras foram transportadas em prateleiras, em caixas climatizadas (18-25ºC) e sem centrifugação, da unidade de coleta para o laboratório onde os testes seriam realizados. Cada amostra foi realizada em um determinado momento (0, 4, 8, 16 e 24 horas). A centrifugação foi realizada antes do exame apenas nos seus respectivos tempos. Os testes realizados para cada amostra (TP, AP, INR, APTT) foram determinados pelo coagulômetro no equipamento Sysmex® CA-1500. **Resultados:** Realizamos testes estatísticos de medidas repetidas de ANOVA com *post-hoc* em grupos sem medicação, grupo com AAS e grupo com warfarina e comparando tempos basais, tendo como variáveis dependentes as seguintes medidas: TP, AP, INR e variáveis independentes com os tempos de execução (0, 4, 8, 16, 24 horas). Observamos que os resultados dos testes estatísticos mostraram que para todas as variáveis não há efeito de interação entre a presença ou ausência de drogas e o tempo de espera. Com base

nos resultados *post-hoc*, as medidas de TP, AP e INR não apresentaram diferenças significativas entre os valores basais e os tempos 4, 8 e 16 horas, apresentando uma diferença em relação após 24 horas ($p < 0,006$) em temperatura ambiente. As medidas de TTPA apresentaram diferença significativa com a medida basal às 8, 16 e 24 horas ($p < 0,001$). **Conclusão:** Os autores concluíram que o fator que determina as diferenças nas 5 medidas é o tempo de espera, independentemente do uso ou não de medicação. No entanto, as medições dependentes não têm o mesmo padrão de espera antes que algum tipo de degradação ocorra. Assim, podemos dizer que os testes TP, AP e INR podem esperar até 24 horas em tubo, enquanto que as medições TTPA permanecem estáveis até 8 horas, tanto em temperatura ambiente quanto sem centrifugação. Os grupos com tratamento medicamentoso apresentaram o mesmo comportamento do grupo sem tratamento.

613 HEMOFILIA A ADQUIRIDA: UM RELATO DE CASO

Marques WG, Duch CR

Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil

A hemofilia A adquirida (HAA) é uma doença rara que representa um desafio diagnóstico. Atinge de 1 a 3 milhões de habitantes ao ano e apresenta altas taxas de mortalidade (22-34%). Trata-se de um distúrbio imune, com formação de autoanticorpos IgG policlonais, dirigidos contra o fator de coagulação VIII. Tais anticorpos reagem contra os sítios A2, A3 ou C2 do fator VIII, bloqueando suas interações com o fator IX, com fosfolipídios de membrana e com o fator de von Willebrand. Além disto, há ativação de linfócitos T CD4+, aumentando a produção dos inibidores. Apesar da baixa incidência, é um dos transtornos autoimunes mais frequentes da coagulação, sendo, em 50% das vezes, de caráter idiopático, podendo estar relacionado a outras doenças autoimunes, neoplasias, gravidez ou uso crônico de medicamentos. Seu diagnóstico é feito através das características clínicas, que se apresentam com sufusões hemorrágicas espontâneas sem que haja fator desencadeante conhecido, alargamento laboratorial do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), redução da atividade e disponibilidade do fator VIII e a presença confirmada do inibidor pelo método de Bethesda. O tratamento é dependente da imunossupressão, sendo que, atualmente, utiliza-se prednisona, ciclofosfamida e o rituximabe. Relatamos aqui o caso de uma paciente do sexo feminino, 64 anos, apresentando história de equimoses espontâneas extensas em MMII, sem fatores desencadeantes que pudessem justificar o quadro. O TTPA estava persistentemente alargado e não se alterava ao uso do teste da mistura. O TAP estava normal e não havia indícios de doença hepática ou hipovitaminoses. Os exames de imagem descartaram doenças neoplásicas associadas. A dosagem dos fatores de coagulação isoladamente mostrou 0,3% de atividade do fator VIII. O alto título do inibidor deste fator (416 unidades Bethesda) e a presença do fator antinuclear (FAN) positivo (1:640) confirmaram o diagnóstico de HAA. O perfil reumatológico foi feito e não havia critérios para diagnóstico de lúpus. Nossa paciente, então, recebeu o primeiro tratamento com prednisona (1 mg/kg/dia). Após 3 semanas de tratamento, a paciente evoluiu com sufusão hemorrágica na mucosa jugal, pneumonia e infecção do trato urinário, sendo internada para tratamento. Após punção venosa, houve formação de hematoma extenso em membro superior esquerdo, com queda acentuada da hemoglobina, sendo necessária transfusão de concentrado de hemácias. Considerou-se corticorrefratariedade e foi tentado pulsoterapia com ciclofosfamida (1.000 mg IV). Após o pulso, notou-se melhora clínica e laboratorial da paciente, sem novos eventos hemorrágicos, a qual recebeu alta hospitalar com ciclofosfamida (100 mg/dia). Até o momento, três meses após início do tratamento, a paciente encontra-se em remissão. A hemofilia adquirida é um distúrbio de coagulação desafiador, com manifestações clínicas que podem ter gravidade e trazer riscos aos pacientes. A terapia imunossupressora e o comportamento recidivante, próprios de doenças autoimune, fazem desta patologia uma condição de alta morbidade.

614 PREVALÊNCIA DE INIBIDORES EM PACIENTES HEMOFÍLICOS A GRAVES DO SUL DO BRASIL

Corrêa MCSM, Romanini AP, Lago APZ, Neiverth AC, Vilar CRL, Kristochik DNG, Dassoler FN, Mateus G, Marconato LC, Meneguetti ME

Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

Objetivos: Estabelecer a prevalência do desenvolvimento de inibidores em uma amostra de pacientes hemofílicos A graves do estado Paraná e comparar o resultado com a literatura mundial. **Material e métodos:** Os sujeitos participantes são, invariavelmente, hemofílicos A graves (atividade de fator VIII < 1%) cadastrados no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Paraná. Trata-se de um estudo exploratório, de caráter retrospectivo e análise quantitativa de prontuários. Para comparar as frequências de prevalências entre a literatura e as obtidas nesse estudo, foram utilizados os artigos de revisão publicados no PubMed nos últimos 5 anos e aplicado o teste de frequência de qui-quadrado (2), com um de 5%. A pesquisa está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução 196/96 do Ministério da Saúde, tendo sido aprovada por Comitê de Ética em Pesquisa e realizada mediante leitura, esclarecimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. **Resultados e discussão:** Foram avaliados os prontuários de 84 pacientes hemofílicos A graves. Deste total, 4 pacientes, apesar de cadastrados e acompanhados no HEMEPAR, eram residentes no estado de Santa Catarina. A distribuição dos 80 pacientes de acordo com as 10 regiões geográficas do estado do Paraná foi a seguinte: Região Metropolitana (48), Sudeste (3), Sudoeste (3), Centro-Sul (7), Oeste (3), Centro-Oriental (6), Norte-Pioneiro (0), Norte-Central (8) e Noroeste (2). Do total de 84 pacientes, 25% (n = 21) apresentaram inibidor, sendo 76,2% (n = 16) dos inibidores caracterizados como de alta resposta e 23,8% (n = 5) de baixa resposta. Não houve diferença significativa entre a prevalência de inibidores nesse estudo e a literatura mundial ($2 = 0,74$, gl = 3, $p = 0,87$). A média de idade foi de 25 ±14,7 anos (IC 95% = 21,8 – 28,2). Não se observou diferença de idade entre os pacientes com e sem inibidor (22,5 ±14,6 *versus* 25,9 ±14,7 anos; $p = 0,36$). Também não se observou diferença na distribuição de positividade aos inibidores de acordo com a idade ($p = 0,86$). Apenas a título de ilustração, reunimos alguns fatores não genéticos tradicionalmente relacionados com o desenvolvimento de inibidores (idade da criança, em meses, na primeira exposição ao fator VIII, o tempo, em meses, decorrido entre a data da primeira exposição ao fator VIII até a data de detecção da presença de inibidores, a ocorrência ou não de evento causador de mudanças concomitantes no sistema imunológico, como grande sangramento, cirurgia de grande porte, processo infeccioso etc. até completar a idade de 18 meses e a idade da criança, em meses, quando o mesmo aconteceu) e os analisamos dentro do grupo pediátrico de 0-10 anos incompletos, num total de 9 crianças. O pequeno número de crianças avaliadas não nos possibilitou uma análise estatística sobre a influência dos fatores não genéticos em questão. Apesar disto, nos pareceu particularmente interessante que 2 entre 3 crianças que apresentaram inibidor tivessem história positiva para um evento causador de mudanças concomitantes no sistema imunológico até a idade de 18 meses. **Conclusão:** Não houve diferença significativa entre a prevalência de inibidores na amostra de pacientes hemofílicos A graves estudados e a literatura.

615 CARACTERÍSTICAS SOCIAIS, DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE ADULTOS COM HEMOFILIA EM TRATAMENTO DE DOSE DOMICILIAR (2012 A 2016)

Amaral CLBD[a,b], Costa NCM[b], Costa IM[b], Guimarães TMR[a,b]

[a] *Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*

Introdução: As hemofilias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa ou qualitativa de fator de coagulação VIII (hemofilia A) ou de fator IX (hemofilia B), decorrentes de mutações nos genes que codificam estes fatores. O programa Dose Domiciliar, do Ministério da Saúde, visa oferecer doses unitárias de concentrado de fator de coagulação à pessoa com hemofilia para autoinfusão domiciliar, elevando o nível plasmático de 30 a 40%, permitindo a terapia medicamentosa precoce, reduzindo o estresse da necessidade de locomoção ao serviço e possibilitando que o paciente participe ativamente de seu tratamento. O treinamento é dado pelos enfermeiros, tornando os pacientes ou familiares aptos a administrar o fator de coagulação. **Objetivo:** Analisar o perfil sociodemográfico e clínico de adultos com hemofilia em tratamento de dose domiciliar, no período de 2012 a 2016, no hospital do Hemope. **Material e método:** Estudo retrospectivo do tipo série de casos de adultos com hemofilia (AcH), maiores de 20 anos, atendidos na instituição. O estudo foi realizado através da coleta dos dados secundários dos prontuários do Sistema de Informação SOULMV.

O projeto foi aprovado pelo CEP-UNICAP-CAAE 65080216.6.00 00.5206. **Resultados:** Foram analisados 132 prontuários. **1. Variáveis sociodemográficas:** Todos eram do sexo masculino; procedentes de Recife (47%); média de idade 35±11,6 anos, faixa etária ampla (20 a 68 anos), faixa etária predominante 20-30 (24%); pele parda (53%); 12 ou mais anos de estudo (30%), eram autônomos (27%), estudantes (15%) e apenas 7,6% estavam em benefício. **2. Variáveis clínicas:** A grande maioria tinha hemofilia A (99%), moderada (46%) e grave (39%); e apresentava inibidores dos fatores de coagulação (7,6%). **3. Complicações osteoarticulares:** A maioria tinha comprometimento de articulação-alvo (81%). A principal articulação com sequelas foram os joelhos (41%) e cotovelos (37%). Em relação ao número de sequelas, constatamos 3-4 articulações (43%). **4. Perfil sorológico:** Identificamos soropositividade em 43% dos pacientes. Destes, verificamos maior prevalência de anti-HCV (35%) e HBc (23%). Os demais resultados foram: anti-HIV (6%), anti-HTLV (5%), doença de Chagas (2%) e VDRL (1,5%). **Discussão:** O perfil de AcH atendidos na instituição destaca-se pela melhoria da escolaridade em comparação a pesquisas anteriores; apresentam menor prevalência de anti-HCV e HBc em comparação com os dados nacionais; e verificamos baixas prevalências dos demais marcadores sorológicos. A hepatite viral C tem sido associada à doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular, sendo considerado 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 AcH apresenta maior prevalência da infecção por fatores de risco importantes, como a transfusão de hemocomponentes plasmáticos contaminados antes de 1983. Verificamos um alto percentual de comprometimento de articulação-alvo e sequelas. **Conclusão:** Ressaltamos a importância da educação em saúde realizada pelas enfermeiras do ambulatório de coagulopatias do serviço, que treinam os AcH para autoinfusão domiciliar dos fatores de coagulação, promovendo a melhoria da qualidade de vida, diminuição da dor e incapacidade, menor número de hospitalizações e diminuição nas faltas à escola e ao trabalho.

616 VALIDAÇÃO DA VERSÃO BRASILEIRA DO VERITAS-PRO PARA AVALIAÇÃO DA ADESÃO À PROFILAXIA EM HEMOFILIA

Ferreira AA[a], Brum IV[a], Leite ICG[a], Souza JVL[a], Duncan NA[b]

[a] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*
[b] *Indiana Hemophilia & Thrombosis Center, Indianápolis, EUA*

Introdução: A profilaxia é o tratamento de escolha para pacientes com hemofilia grave. Infusões profiláticas de concentrado do fator deficiente podem diminuir a frequência de episódios hemorrágicos e prevenir a artropatia, reduzindo a morbidade em longo prazo e melhorando a qualidade de vida. A baixa adesão dos pacientes à profilaxia pode limitar a eficácia do regime profilático, comprometendo os resultados, além de estar associada ao desperdício de recursos humanos e econômicos. A inexistência de um instrumento padronizado dificulta a avaliação da adesão ao tratamento prescrito. **Objetivo:** Validar a versão brasileira da escala de adesão à profilaxia VERITAS-Pro, um questionário de origem americana que pode ser respondido pelo indivíduo responsável pela profilaxia ou por um observador do tratamento realizado. **Métodos:** Os participantes foram recrutados em um hemocentro no sudeste brasileiro para análises de validação e confiabilidade. As medidas de validação incluíram os escores resultantes da aplicação da versão brasileira do VERITAS-Pro, valores de adesão obtidos por escalas visuais analógicas, pelos intervalos entre as dispensações de concentrado de fator pela farmácia do hemocentro e pelo percentual de doses recomendadas administradas, segundo os diários de infusão dos pacientes. Para avaliação da reprodutibilidade, foi solicitado aos participantes que respondessem ao questionário VERITAS-Pro em uma segunda ocasião. **Resultados:** O estudo incluiu indivíduos responsáveis pela profilaxia de 32 pacientes e cinco observadores. Dos 32 pacientes, 27 eram portadores de hemofilia A e 25 de hemofilia grave. A escala VERITAS-Pro adaptada para o português do Brasil manteve as 24 questões divididas em seis domínios: 'Rotina', 'Dosagem', 'Planejamento', 'Lembrança', 'Omissão' e 'Comunicação'. A consistência interna foi muito boa para o escore total do VERITAS-Pro (alfa de Cronbach = 0,737), excelente para os domínios 'Lembrança', 'Omissão' e 'Comunicação', boa para o domínio 'Dosagem' e aceitável para os domínios 'Rotina' e 'Planejamento'. Doze participantes responderam ao questionário em mais de uma ocasião para avaliar a reprodutibilidade e o coeficiente de correlação intraclasse foi 0,933 ($p < 0,01$). A correlação do escore do VERITAS-Pro com os valores da escala visual foi $r = -0,529$ ($p = 0,002$); com os diários de infusão, $r = -0,516$ ($p = 0,003$); e com os registros de dispensação, $r = -0,32$ ($p = 0,074$). **Discussão:** O escore total da versão brasileira do VERITAS-Pro mostrou consistência interna muito boa, embora pouco menor que a do questionário americano original. O domínio 'Planejamento' foi o que apresentou a menor correlação com o escore total, requerendo análises posteriores para melhor entendimento dessa associação. A estabilidade temporal do instrumento adaptado foi considerada excelente. A inadequação da amostra para análise fatorial prejudicou a avaliação da validade de construto. Assim como no trabalho americano, na avaliação da validade convergente os escores do VERITAS-Pro foram moderadamente correlacionados com a escala global de adesão e com os registros de infusão, mas mostraram fraca correlação com os registros de dispensação da farmácia. **Conclusão:** Mantidas as propriedades psicométricas do instrumento original, a versão brasileira do VERITAS-Pro foi considerada, então, válida e confiável para avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia no Brasil, nos contextos clínicos ou de pesquisa.

617 ADESÃO À PROFILAXIA EM HEMOFILIA ENTRE OS PACIENTES DE UM HEMOCENTRO DE MINAS GERAIS

Ferreira AA, Brum IV, Leite ICG, Souza JVL

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

Introdução: A profilaxia tem aumentado a efetividade do tratamento da hemofilia e, consequentemente, melhorado a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Contudo, essa modalidade terapêutica é complexa, requerendo dedicação por toda a vida, preparação cuidadosa do medicamento e repetidas punções venosas, sendo a adesão crucial para o sucesso da prevenção de sangramentos e manutenção da saúde articular. A versão brasileira do VERITAS-Pro é um instrumento quantitativo e abrangente para avaliação da adesão à profilaxia em hemofilia. Evidências de sua validade suportam seu uso na prática clínica, podendo auxiliar na compreensão de comportamentos, na identificação de fatores modificáveis da não adesão e no desenvolvimento de intervenções mais bem direcionadas nessas situações. **Objetivo:** Avaliar a adesão à profilaxia em pacientes com hemofilia. **Métodos:** Os participantes foram recrutados no Hemocentro de Juiz de Fora, entre pacientes com hemofilia grave (ou moderada com manifestações hemorrágicas graves) em tratamento profilático há pelo menos 6 meses. Os pacientes ou os pais de pacientes com menos de 18 anos de idade foram convidados a responder à versão brasileira do instrumento VERITAS-Pro após suas consultas de rotina. O VERITAS-Pro tem 24 questões, divididas em 6 domínios: 'Rotina', 'Dosagem', 'Planejamento', 'Lembrança', 'Omissão' e 'Comunicação'. A pontuação de cada domínio pode variar de 5 a 20 pontos e a do questionário completo, de 24 a 120. Menores escores representam melhor adesão. Um escore maior que 57 é considerado indicativo de má adesão em análise dicotômica. **Resultados:** O estudo avaliou a adesão à profilaxia de 32 pacientes (16 adultos), dos quais 27 com hemofilia A e 25 com hemofilia grave. A média de idade foi 20,6 anos (3-60). Todas as crianças estavam frequentando regularmente a escola, mas apenas dois adultos (12,5%) possuíam emprego formal. A maioria dos pacientes (62,5%) apresentava artropatia clinicamente evidente. O escore total médio do VERITAS-Pro foi 33,58 (24-70). O domínio com escore mais baixo, representando melhor adesão, foi 'Dosagem' (4,75), enquanto os domínios 'Rotina' e 'Comunicação' apresentaram os escores mais altos (6,83 e 5,92 respectivamente). Considerando o critério em que 57 significa o ponto de corte entre boa e má adesão nessa escala, apenas 2 participantes (5,4%) relataram má adesão à profilaxia. **Discussão:** O domínio que mais impactou negativamente a adesão à profilaxia foi 'Rotina', demonstrando a dificuldade dos pacientes no cumprimento das infusões programadas. A dosagem não parece ter sido um problema, uma vez que foi mantida, na maioria dos casos, a mesma dose utilizada anteriormente no tratamento sob demanda. Embora todas as crianças com hemofilia grave estivessem em profilaxia durante esse estudo, 44% dos pacientes elegíveis para profilaxia optaram por continuar em tratamento episódico. Esses adultos representariam a pior adesão possível à profilaxia, entretanto não foram contemplados pelo questionário VERITAS-Pro, o que constitui a principal limitação do instrumento. **Conclusão:** A adesão do paciente com hemofilia ao tratamento proposto é fundamental para a obtenção de resultados favoráveis na saúde articular. O reconhe-

cimento dos obstáculos à adesão à profilaxia em hemofilia e o desenvolvimento de estratégias para contorná-los são os primeiros passos para sejam alcançados os benefícios clínicos e de qualidade de vida relacionada à saúde que essa modalidade terapêutica pode proporcionar.

618 IMMUNE TOLERANCE INDUCTION IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A AND INHIBITORS: PRELIMINARY RESULTS OF THE BRAZILIAN IMMUNE TOLERANCE (BRAZIT) STUDY

Camelo RM[a], Magalhães LP[a], Jardim LL[a], Zuccherato LW[a], Oliveira AG[b], Franco VKB[c], Tan DM[d], Roberti MDRF[e], Chaves DG[b], Rezende SM[a]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[b] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[c] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (Hemosc), Florianópolis, SC, Brazil*
[d] *Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Hemocentro de Marília, Marília, SP, Brazil*
[e] *Hemocentro de Goiás, Goiânia, GO, Brazil*

About 20 to 30% of patients with HA (PHA) may develop neutralizing antibodies (inhibitors) against infused factor (F) VIII. Immune tolerance induction (ITI) is the treatment of choice to eradicate inhibitors. The Brazilian Immune Tolerance (BrazIT) Study aims to investigate predictors of response to ITI using a protocol recommended by the Ministry of Health. Inclusion required confirmed diagnosis of HA with active inhibitor. Patients were not selected based on "good risk" factors and all who filled the inclusion criteria and signed the informed consent form were included. The protocol recommended that all PHA started ITI with a low-dose regimen (50 IU/kg 3x/week). Upon lack of response (no decline of inhibitor in at least 20% of peak levels after ITI start within 6 months), high-dose (HD) regimen (100 IU/kg daily) and subsequent changing to plasma-derived (pd) FVIII for those who started on recombinant FVIII was recommended. Response was based on inhibitor titer, FVIII half-life and recovery. We included 45 patients from 4 hemophilia treatment centers, of whom 34 concluded the protocol. A total of 29/34 (85%) patients responded to ITI, of whom 13 and 16 were a total and partial success, respectively; 5/34 (15%) patients failed ITI, despite changing to HD regimen. A total of 24/34 (70.6%) patients started ITI with pdFVIII. Intron 1 and 22 inversions were present in 13/18 (72%) and 1/4 (25%) of patients who responded and failed, respectively ($p = 0.12$). Patients who failed treatment had higher inhibitor peak during ITI ($p = 0.004$), changed to HD regimen ($p = 0.0001$) and had more breakthrough bleeding events ($p = 0.012$) compared with those who had success. Brazilian ITI protocol demonstrated an 85% success rate despite the long time elapsed between inhibitor diagnosis and start of ITI and the older age of patients at start of ITI. Due to low numbers, we could not perform a multivariate analysis, which will be possible with the inclusion of more patients and longer follow-up.

619 PERFIL DO ATENDIMENTO DE ADULTOS COM HEMOFILIA NO SERVIÇO DE EMERGÊNCIA HEMATOLÓGICA DO HEMOPE – 2017

Costa NCM[a], Costa IM[a], Guimarães TMR[a,b]

[a] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*
[b] *Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: A hemofilia é uma coagulopatia hereditária recessiva ligada ao cromossomo X, causada pela deficiência ou disfunção das glicoproteínas plasmáticas fator VIII — na hemofilia A — ou fator IX — na hemofilia B, resultando no prolongamento do tempo de sangramento. A compreensão do comportamento clínico e epidemiológico de doenças hematológicas é fundamental para a instituição de medidas protetoras de saúde e depende de um sistema de informação ou na avaliação de grupos vulneráveis. **Objetivo:** Analisar o perfil do atendimento ao adulto com hemofilia no serviço de emergência do Hemope, no período de janeiro a dezembro de 2017. **Material e método:** Estudo retrospectivo do tipo série de casos, aprovado pelo Parecer do CEP-HEMOPE 2.176.507, CAEE 694934 17.7.0000.5195. A população do estudo foi constituída por 513 adultos maiores de 20 anos com hemofilia (AcH). O estudo foi realizado através da coleta e análise dos dados secundários do Sistema de Informação SOULMV. A coleta de dados foi realizada em maio de 2018. **Resultados:** Verificamos 439 atendimentos no ano. Entretanto, apenas 115 (22%) dos AcH acompanhados no serviço foram atendidos na emergência. Constatamos número de atendimentos de 1-2 vezes (19,8%) e 3-4 vezes (19%). Verificamos que 7 AcH foram responsáveis por 31% dos atendimentos, dos quais 1 deles foi atendido 24 vezes. Os atendimentos ocorreram no horário das 7h às 19h (77%). **1. Variáveis sociodemográficas:** Todos eram do sexo masculino, faixas etárias predominantes 20-30 anos (32%) e 30-40 anos (31%); cor parda (59%); 8-11 anos de estudo (30%), 12 ou mais anos de estudo (19%) e analfabetos (11%); eram autônomos (33%), estavam em benefício (35%) ou eram aposentados (12,2%). **2. Variáveis clínicas:** Apresentavam hemofilia A (83%), moderada (35%) e grave (30%), com alta prevalência de inibidor (14,8%). Apenas 2,6% tinham articulação-alvo. Apresentavam comprometimento osteoarticular (76%), sendo 3-4 articulações (37%). **3. Tipo de tratamento:** Sob demanda (57%) e imunotolerância (2,6%); realizavam profilaxia (43%), e destes faziam PT (88%). **4. Acompanhamento ambulatorial:** 66% frequentavam o ambulatório. **5. Motivo do atendimento:** Sangramentos (87%) decorrente de traumas (67%) e espontâneo (33%). Dentre os atendimentos por outras causas (13%), identificamos cefaleia (20%), febre (18%) e para pegar requisição de analgésicos (9%). Ressaltamos que 7% dos pacientes foram solicitar programação para exodontia e 6% solicitaram prescrição para profilaxia. **6. Local do sangramento:** Osteoarticulares (62%), musculares (18%) e mucosas (14%). **7. Tipo de medicação:** Fatores de coagulação (68%) e analgésicos (25%). **4. Encaminhamentos:** Verificamos 40% encaminhamentos, destes: ambulatório (45%); fisioterapia (15%); USG (12%); odontologia (9%); e ortopedia (8,6%); foram internados (6%). **Conclusão:** Constatamos alto número de atendimentos, o principal motivo da procura ao serviço foi sangramentos decorrentes de traumas, sendo o mais frequente o osteoarticular. Dentre os atendimentos por outras causas, verificamos cefaleia e febre. As principais medicações administradas foram fatores de coagulação e analgésicos. Os principais encaminhamentos realizados foram para o ambulatório, fisioterapia e realização de USG. Concluímos a necessidade de conscientizar os AcH sobre a importância de um melhor acompanhamento ambulatorial multidisciplinar.

620 COINFECÇÃO POR HEPATITES B, C E HIV EM PACIENTES COM HEMOFILIA

Santos OFD[a], Medeiros RL[b], Ernesto IC[c], Silva MS[c], Abreu NC[b], Vianna BR[a], Sana DEM[b], Rodrigues DOW[d]

[a] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil*
[c] *Universidade Presidente Antônio Carlos (FAME – UNIPAC), Sabará, MG, Brasil*
[d] *Fundação Hemominas Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivo: Identificar a prevalência das infecções pelos vírus da hepatite B (HBC), hepatite C (HCV) e vírus da imunodeficiência humana (HIV) em uma população de pacientes portadores de hemofilia A e B e correlacionar a coexistência dessas infecções. **Métodos:** Foi realizado estudo transversal em 107 pacientes hemofílicos cadastrados na Fundação Hemominas de Juiz de Fora (JFO) – Brasil entre setembro de 1988 a agosto de 2008. As variáveis analisadas foram: sexo, idade, tipo de Hemofilia, severidade clínica e exames laboratoriais para HBC, HCV e HIV. Os ensaios laboratoriais realizados foram: HBsAg, anti-HBc IgG, anti-HCV, anti-HIV1+2 através do método de *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) de acordo com as instruções do fabricante (anticorpo ELISA, Raritan, NJ/Abbot Laboratories, North Chicago, IL). As amostras com dois resultados de sorologia positivos em tempos diferentes para o HIV foram submetidas ao teste *western blot* para confirmação. Os exames com positividade para anti-HCV foram submetidos à Reação em Cadeia da Polimerase – PCR. Os grupos positivos e negativos foram comparados com o teste de Mann-Whitney e as associações foram avaliadas com o teste exato de Fisher. As diferenças entre proporções foram realizadas pelo teste Z e o valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. O programa de estatística utilizado foi o *Statistical Package for Social Sciences* versão 16.0 (SPSS®). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Fundação Hemominas. **Resultados:** A análise dos 107 pacientes identificou que 93 são acompanhados na JFO e 14 em outros hemocentros e que foram

atendidos em situações de urgência/emergência. A média de idade encontrada foi 25,95 anos e 99,1% dos pacientes são do sexo masculino. A amostra revelou predomínio de portadores de hemofilia A (77,6%), com idades variando de 0 a 77 anos (média 25,95±17,58), sendo a faixa etária predominante entre 20 e 39 anos. Em relação à hemofilia A, a forma grave (< 1% FVIII) era de 44% dos casos, enquanto que na Hemofilia B, a forma moderada (1 a 5% FIX) era a mais comum, com 52,2%. O perfil laboratorial mostrou que 24,3% dos pacientes apresentavam positividade para o anti-HBc IgG, com uma média de idade de 42,47 anos (±12,42), variando de 24 a 77 anos, e 40,2% para o anti-HCV, com média das idades de 39,66 anos (±13,51), variando de 14 a 77 anos, com PCR positivo em 21,42%. A prevalência de positividade para o anti-HIV 1 e 2 foi de 11,2%. Na análise geral, 44,82% tiveram pelo menos um tipo de infecção viral e as coinfecções estavam presentes em 23,4%. Todos os pacientes com anti-HIV reagente eram positivos para o vírus da hepatite C (11,2%) e 7,5% dos pacientes eram coinfectados por HIV, HCV e HBC. Em relação ao ano de nascimento, a maioria dos pacientes com sorologia positiva havia nascido antes de 1980 (p = 0,000001). **Discussão:** As contaminações pelos vírus da HBC, HCV e HIV são complicações tardias em pacientes que receberam hemoderivados, principalmente antes da década de 1990. Nesse contexto, a população hemofílica, por estar submetida à suporte hemoterápico, está exposta à transmissão de agentes infectocontagiosos. **Conclusão:** Existe relação direta entre a infecção por um agente viral e o ano do nascimento, devido à normatização e implantação de exames para HIV e HCV na década de 1990. Dessa forma, a análise dos prontuários dos pacientes hemofílicos cadastrados na JFO possibilitou identificar o perfil sorológico do grupo de pacientes, bem como verificar a coexistência de infecções viróticas nesta população.

621 PERFIL DO ATENDIMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HEMOFILIA NO SERVIÇO DE EMERGÊNCIA HEMATOLÓGICA DO HEMOPE – 2017

Costa NCM[a], Costa IM[a], Amaral CLBD[b], Guimarães TMR[a,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 de fator de coagulação VIII (hemofilia A) ou de fator 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 atividades dos fatores presente no plasma. **Objetivo:** Analisar o perfil do atendimento de crianças e adolescentes com hemofilia no serviço de emergência hematológica do Hemope, no período de janeiro a dezembro de 2017. **Material e método:** Estudo retrospectivo, do tipo série de casos, aprovado pelo Parecer CEP-Hemope, CAEE 69493417.7.0000.5195. A população do estudo foi constituída por 185 crianças e adolescentes com hemofilia (CAcH). O estudo foi realizado através da coleta e análise dos dados secundários do Sistema de Informação SOULMV. A coleta de dados foi realizada em maio de 2018. **Resultados:** Verificamos que 55 (29,7%) das CAcH foram atendidas na emergência. Constatamos 156 atendimentos no ano, sendo 1-2 vezes (29%). Observamos que 9 CAcH foram responsáveis por 42% dos atendimentos, dos quais 1 deles foi atendido 14 vezes. Os atendimentos ocorreram no horário das 7 h às 19 h (88%) **1. Variáveis sociodemográficas:** Todos eram do sexo masculino, faixas etárias predominantes 0-5 anos (33%) e 10-15 anos (27%); cor branca (53%); 1-4 anos de estudos (36%); 8-11 anos de estudos (25%); eram estudantes (84%), conforme esperado para a idade. **2. Variáveis clínicas:** Apresentavam hemofilia A (85%), grave (71%), com alta taxa de inibidor (18%). Apenas 5,4% tinham articulação-alvo e 22% comprometimento articular, dos quais 1-2 articulações (83%). **3. Tipo de tratamento:** 73% realizavam profilaxia, dos quais: PP (42%) e PSLD (38%) e imunotolerância (7%); e 96% frequentavam o ambulatório. **5. Motivo do atendimento:** Sangramentos (77%) decorrentes de traumas (81%). **6. Local do sangramento:** Articulares (47%), mucosas (26%) e muscular (13%). **7. Tipo de medicação:** Fatores de coagulação (75%), antibióticos (8%) e analgésicos (5,8%). **4. Encaminhamentos:** Verificamos 33% encaminhamentos, destes: ambulatório (21%), USG (13%), odontologia e ortopedia (9,7%), foram internados 19%. **Discussão:** A hemofilia é uma doença que pode diminuir a qualidade de vida dos pacientes desde a infância. As crianças com hemofilia, sem profilaxia, são privadas de brincadeiras comuns para evitar o sangramento nas articulações. O sangramento de membros inferiores inicia quando essas crianças começam a andar. O sangramento intra-articular, quando se apresenta de modo repetitivo (3 vezes/ 6 meses) ou em articulação-alvo, provoca várias complicações, desde limitações nas atividades da vida diária até a invalidez. **Conclusão:** Constatamos número baixo de atendimentos. O principal motivo da procura do serviço foi sangramentos decorrente de traumas. A grande maioria das CAcH frequentava o ambulatório. O perfil de CAcH atendidos destaca-se por apresentar baixa prevalência de comprometimento de articulação-alvo e reduzido número de sequelas em articulações (1-2), mesmo tendo a hemofilia do tipo grave e alta taxa de inibidor. Ressaltamos a importância do acompanhamento ambulatorial multidisciplinar realizado no serviço, que promove a melhoria da qualidade de vida, diminuição da dor e incapacidades, menor número de hospitalizações e diminuição nas faltas à escola.

622 HEMOFILIA A E SÍNDROME DO X FRÁGIL: RARA ASSOCIAÇÃO

Hoepers ATC[a,b], Franco VKB[a,b], Mello RV[b]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (Hemosc), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*

Introdução: São descritas mais de 40 alterações relacionadas a distúrbios genéticos do cromossomo X. Entretanto, é rara a presença de duas ou mais doenças ligadas ao X em um mesmo paciente. As hemofilias são causadas por mutações no cromossomo X que levam à redução da atividade coagulante dos fatores VIII ou IX. A síndrome do X frágil (SXF) é outra condição associada ao cromossomo X e uma das causas genéticas mais frequentes de retardo mental. **Objetivo:** Apresentar o caso de uma criança do sexo masculino com comorbidades ligadas ao cromossomo X. **Método:** Trata-se de paciente com 12 anos que iniciou com hemorragia em local de punção venosa aos 3 meses de vida, quando foi diagnosticado com hemofilia A de fenótipo hemorrágico grave. História familiar negativa para doenças congênitas. Ao exame apresentava dismorfia facial (face alongada, orelhas proeminentes, palato alto), déficit cognitivo e hiperatividade. Estudo genético por PCR apresentou expansão de trinucleotídeos CGG na região promotora do gene FMR1 (FRAXA) e ausência de expansão no lócus FMR2 (FRAXE), confirmando a hipótese de SXF. Atualmente encontra-se em programa de profilaxia com reposição de fator, sem histórico de inibidor, apresentando artropatia em cotovelos, joelhos e tornozelos. Sem uso de outras medicações. **Discussão:** A hemofilia A é causada por mutações no gene F8, especificamente na região 28 do braço longo do cromossomo X (Xq28). Existem mais de 2.000 variantes registradas decorrentes de polimorfismo de nucleotídeo simples (NSPs), deleções, inserções ou substituições no gene F8. Os fenômenos hemorrágicos ocorrem com gravidade variável, espontaneamente ou após traumas, sendo mais comuns as hemartroses. A SXF pode decorrer de mutações nos genes FMR1, AF4/FMR2 e FMR3. A maior prevalência é a do gene FMR1 X (sinônimos: FRAXA, FMRP), localizada no Xq27.3. A alteração faz com que esse gene não codifique a proteína FMRP (*fragile X mental retardation protein*), essencial para o desenvolvimento das conexões entre as células nervosas e a maturação das sinapses. Acomete aproximadamente 1:2.500 (prevalência do alelo com a mutação completa) a 1:4.000 (prevalência de casos sintomáticos). A FMRP regula a síntese de proteínas e vias de sinalização em dendritos neuronais, afetando a liberação de GABA, principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central. O comprometimento do cromossomo X em dois *loci* próximos, para as comorbidades hemofilia A e SXF não foi observado em busca de bases de dados. Provavelmente a região cromossômica que inclui estas mutações consiste em sítio de alta recombinação meiótica. Poderia ser uma explicação plausível para o que ocorreu com este paciente. **Conclusão:** Relatamos um caso raro de paciente com hemofilia A e SXF. A limitação cognitiva, os riscos hemorrágicos e o comprometimento articular significativo, apesar das medidas terapêuticas e acompanhamento ambulatorial adequado, demandam uma abordagem diferenciada. O déficit cognitivo é um fator limitante para o atendimento deste paciente. Apesar de promissores, novos tratamentos dirigidos para a SXF (como agonistas do GABA A e B) devem ser combinados ao atendimento multiprofissional para adequada aderência à profilaxia, com punções venosas frequentes.

623 HEMOFILIA A ADQUIRIDA, UM RELATO DE CASO DE PACIENTE DO ESTADO DO ACRE

Souza WJS, Fujimoto DE, Botelho KKP, Trindade ES, Calid CV, Fernandes JB, Kiy DTC, Lage JR, Cruz LF, Bueno SR

Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brasil

Introdução: A hemofilia A adquirida (HAA) é uma doença autoimune hemorrágica, rara, mais frequente no sexo masculino de idade avançada, em que um autoanticorpo inibe a atividade coagulante do fator VIII. Esses pacientes frequentemente apresentam equimoses, epistaxe, hematúria, hematomas espontâneos e hemorragias graves. Com uma taxa de mortalidade de 20% e um alto risco de recaídas entre os que a possuem, o diagnóstico precoce mostra-se preponderante para um bom prognóstico. **Objetivos:** Relatar um caso de idoso com hemofilia A adquirida, com deficiência de fator VIII, na região do Acre. **Material e métodos:** Estudo descritivo relatando um caso de HAA, cujas informações foram obtidas do prontuário médico após autorização do paciente e assinatura do TCLE. Elencou-se os principais eventos desde sua admissão até diagnóstico e conduta. **Relato de caso:** Paciente F. U. V. 72 anos, sexo masculino, natural de Rio Branco-AC, portador de HAS, deu entrada na UBS no dia 08/07/11 queixando de tontura, hipotensão e desmaio. Foi internado no dia 08/07/11, hipocorado 2+/4+, com edema, dor e presença de sinais flogísticos em membro inferior esquerdo (MIE), com hipótese diagnóstica de TVP. O doppler venoso de MIE não demonstrou alterações e TC renal de vias urinárias demostrou calcificação e discreta hidronefrose renal. O hemograma apresentava anemia normo/normo com eritrócitos 2,96 mm^3; hemoglobina (Hb) 8,89 g/dL e plaquetas: 517.000 mm^3, recebendo transfusão de concentrado de hemácias. Evoluiu com quadro álgico e agravamento do edema em MIE com empastamento de panturrilha somado ao aparecimento de equimoses, dor e edema em MMSS na avaliação por hematologista, que solicitou provas de coagulação e pesquisa de inibidor. O TAP e TTPA mostraram-se discretamente elevados, sendo prescrito plasma fresco congelado. Após melhora clínica do edema e da anemia, paciente recebe alta e posteriormente a pesquisa de inibidor veio positiva. O tratamento iniciou com imunossupressão com prednisona 1 mg/kg/dia, sem melhora clínica e laboratorial, com toxicidade moderada. Optado pela prescrição de ciclosporina inicialmente na dose de 200 mg ao dia, sendo observado a manifestação hemorrágica e normalização do TTPA. **Discussão:** A HAA tem uma incidência rara, cerca de 1,5 caso para 1 milhão, o que torna difícil o diagnóstico e interferência precoce. A urgência de um tratamento precoce faz-se necessária diante da mortalidade, considerada elevada. No caso descrito, o paciente apresentou anemia como consequência do quadro hemorrágico. Sinais como estes evidenciam a gravidade da doença, além da possível confusão diagnóstica que podem culminar em terapêutica inapropriada e agravamento da doença. Neste caso, a reposição de fator VIII coagulante não traz melhora clínica e a utilização de agentes *bypass* se torna necessária, principalmente na fase inicial da doença. **Conclusão:** A HAA é uma doença rara e de difícil diagnóstico, onde o conhecimento da manifestação da HAA e sua investigação laboratorial são de extrema importância para um diagnóstico antecipado. Para isso, há a necessidade de o médico estar alerta à possibilidade de diagnosticar a hemofilia A adquirida e habituar-se com a rotina de investigação e terapêutica destes pacientes.

624 CONDUTA E EFICÁCIA DO TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM PACIENTES COM HEMOFILIA A GRAVE ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HEMOPE

Marinho AO[a], Brito JS[b], Silva TVF[a], Ferreira AMMS[b], Junior ASAA[a], Batista JVGF[c], Lima MDBPLV[b]

[a] *Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Recife, PE, Brasil*
[b] *Laboratório de Hemostasia da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: As hemofilias são doenças hemorrágicas ligadas ao cromossomo X resultantes a deficiência do fator VIII ou IX da coagulação. Segundo dados do Registro Nacional de Coagulopatias, no Brasil, de todos os indivíduos diagnosticados como hemofílicos, 83,6% apresentam hemofilia A (HA); destes, 38,4% são diagnosticados com HA grave. Uma das principais complicações que podem ocorrer com esses pacientes é o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o fator VIII. O tratamento de escolha para indivíduos que foram sensibilizados é a imunotolerância (IT). **Objetivo:** Avaliar a conduta e eficácia do tratamento de IT em pacientes com HA grave atendidos na Fundação Hemope, no período de 2012 a 2017. **Materiais e métodos:** Foi realizado estudo descritivo com abordagem quantitativa e análise dos prontuários de pacientes com HA grave que permaneciam em tratamento, que concluíram ou que sofreram interrupção do tratamento de imunotolerância (IT). Foram analisados: a idade, o título do primeiro inibidor positivo, intervalo de tempo entre detecção de inibidor e início da IT, título do inibidor no início da IT e o pico histórico de cada paciente. **Resultados:** Dentre 17 pacientes, 47% continuavam em tratamento; 17,7% não obtiveram sucesso; 17,7% não concluíram o tratamento; 11,7% obtiveram sucesso parcial; e 5,9%, sucesso total. A média de idade de detecção do inibidor foi de 4 anos a partir do início do tratamento de infusões, variando de 1 a 14 anos; 47,05% apresentaram inibidores entre 1 a 2 anos de idade e 52,94% em idade de 3 a 14 anos; 41,18% dos indivíduos apresentaram o primeiro título de baixa resposta (< 5 UB/mL) e os demais (58,82%) título de alta resposta (> 5 UB/mL); cerca de 70,58% iniciaram a IT com um período de detecção menor que 5 anos, enquanto que 29,42% com um período maior que 5 anos. Comparando-se o primeiro título apresentado com o título inicial da IT, cerca de 70,5% dos indivíduos conseguiram iniciar com título menor que 10 UB/mL, sendo este considerado um preditor de sucesso para o tratamento. 29,41% dos pacientes iniciaram a IT com o título maior que 10 UB/mL, porém 11,76% deles permanecem em IT. 5,9% foram considerados sem sucesso e 11,76% não concluíram o tratamento. Apenas um indivíduo apresentou um pico histórico, acima de 200 UB/mL (1.024 UB/ mL), o qual não concluiu o tratamento. **Discussão:** Foi demonstrada uma associação com os relatos de DiMichelle (2008) e Charlmers (2007) nos quais o desenvolvimento de inibidores ocorre nos primeiros dois anos de vida. Este estudo também corrobora com os dados encontrados por Kempton (2006), no qual há prevalência de inibidores entre 2 a 14 anos de idade. Dados obtidos por Mariani e Kroner (2001) em 314 pacientes mostraram que 70% daqueles que começaram a IT com idade de detecção inferior a 5 anos apresentaram sucesso. O pico histórico < 200 UB/ mL é também considerado como um bom preditor para o sucesso da IT. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que o percentual de pacientes que obtiveram sucesso parcial (11,7%) e sucesso total (5,9%) indica que a IT realizada no Hemope apresentou resultados promissores, trazendo melhor qualidade de vida a esses indivíduos. Entretanto, é necessária a realização de mais estudos prospectivos para o esclarecimento dos principais preditores para o sucesso total ao tratamento.
Palavras-chave: Hemofilia A; Imunotolerância; Inibidor de Fator VIII.

625 ANTI-FVIII IGG4 ANTIBODIES IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A WITHOUT INHIBITORS DURING FACTOR VIII REPLACEMENT: RESULTS FROM THE HEMFIL COHORT STUDY

Oliveira LMM[a], Chaves DG[b], Jardim LL[a], Silva ACSE[a], Santana MP[b], Carm-Deelder C[c], Rezende SM[a]

[a] *Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[b] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[c] *Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands*

Background: Patients with haemophilia A (PHA) can develop inhibitors after exposure to factor VIII due to stimulation of the immune system, which is still not fully understood. Previous studies have demonstrated a strong association between the presence of inhibitors and anti-FVIII-IgG4 antibodies. However, studies targeting antibody response during FVIII replacement are still lacking. **Aim:** This study aimed to evaluate the levels of FVIII-IgG4 in the plasma of PHA throughout FVIII replacement therapy. **Methods:** Patients with haemophilia A were included at the moment of diagnosis. Plasma samples were collected at different exposure days (ED) to FVIII for inhibitor screening and by Bethesda and FVIII-IgG4 by ELISA. Plasma pool of 20 healthy age-matched boys was used as negative control (NC). Results were expressed as optical density (OD) and positive IgG4 was considered when the level was higher than the NC OD plus two standard deviations. Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test was used to compare the IgG4 OD at the moment of diagnosis (T0) and at > 75 ED

(median, 113.0; IQR 79.0 – 129.3). The study was approved by Ethics Committees and patients signed a written informed consent. **Results:** Plasma samples (n = 28) from 14 severe (FVIII < 1%; n = 12) and moderately-severe (FVIII = 1% – 2%; n = 2) PHA without inhibitors were included. Levels of anti-FVIII-IgG4 increased progressively from T0 reaching its highest in the strata > 75 DE (T0 median, 0.108 OD; IQR 0.035 – 0.174 vs. > 75 ED median, 0.041 OD; IQR 0.026 – 0.053, p = 0.0012). **Conclusion:** Our results suggest that anti-FVIII-IgG4 increases throughout the course of FVIII replacement therapy in PHA without inhibitors.

626 HEMOFILIA GRAVE TIPO A DIAGNOSTICADA PÓS-TRAUMA – RELATO DE CASO

Paiva MV, Benevolo AT, Neto AAA, Lopes CN, Etto LY, Oliveira MG, Damaceno MMP, Lavor MLSS, Delgado NSD, Figueiredo SSLV

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Cabedelo, PB, Brasil

Objetivos: A hemofilia é uma patologia hereditária relacionada ao cromossomo X, caracterizada por defeito na hemostasia secundária devido à redução nos níveis séricos dos fatores de coagulação VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B). Segundo o Ministério da Saúde, 80% das hemofilias encontradas no Brasil são do tipo A, tendo uma prevalência de 1 para 5.000 nascidos do sexo masculino. O diagnóstico é suspeitado pela história de sangramento fácil ou espontâneo, combinando com TTPa ou TP alargados, confirmando diagnóstico com a dosagem da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A). Aqui será relatado o caso de um paciente que recebeu diagnóstico de hemofilia A grave na idade adulta após trauma. **Material e métodos:** Fonte de informação primária sob análise direta do prontuário do serviço Hemocentro da Paraíba para obtenção dos dados, combinado com consultas de artigos científicos na plataforma SciELO. **Resultados:** R. S. B., do sexo masculino, 24 anos, sofreu acidente de moto com fratura na tíbia esquerda, sendo internado para procedimento cirúrgico. Paciente referia antecedentes de sangramento prolongado após exérese dentária ao longo da vida. Durante sua internação, foi submetido a cirurgia ortopédica com colocação de um fixador externo. Cerca de 8 horas após o procedimento cirúrgico, o paciente evoluiu para hemorragia e consequente choque hipovolêmico, sendo necessária reposição de concentrado de hemácias. Diante do quadro clínico, foi solicitada avaliação hematológica, porém os exames de avaliação da coagulação se encontravam dentro da normalidade. Em virtude da gravidade do quadro hemorrágico, foi instituída terapia com reposição de plasma fresco congelado, concentrado de plaquetas e Transamin®. Esta terapêutica contribuiu com o controle do quadro hemorrágico e estabilização do quadro clínico do paciente. O paciente recebeu alta hospitalar e foi orientado a retornar em consulta no Hemocentro da Paraíba para prosseguir investigação. Após 30 dias da alta, foram colhidos exames laboratoriais que evidenciaram TP e contagem plaquetária dentro da normalidade, TTPA 116,4s com correção com teste da mistura, fator VIII 0,8% e fator IX 61%. **Discussão:** Diante do histórico em que o paciente já referia distúrbio de hemostasia após exérese dentária, combinado com os resultados laboratoriais, foi realizado diagnóstico de hemofilia A grave e iniciada profilaxia com reposição de FVIII 3× por semana. **Conclusão:** O caso relata um paciente com diagnóstico tardio de hemofilia A grave, cujo diagnóstico precoce poderia ter evitado a situação de risco de vida que o mesmo sofreu após o procedimento cirúrgico, assim como auxiliado no seu manejo após o trauma.

627 SÍNDROME DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA – ASPECTOS LABORATORIAIS E CLÍNICOS

Peres PVO, Montalvão S, Medina SS, Yamaguti-Hayakawa GG, Ozelo MC

INCT do Sangue, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A síndrome de von Willebrand adquirida (SdVWA) é uma entidade heterogênea que engloba alterações quantitativa e/ou qualitativa adquiridas do fator de von Willebrand (FVW). Seu diagnóstico é desafiador, tanto pela extensa variedade de comorbidades associadas, quanto pela dificuldade da avaliação laboratorial especializada. **Objetivo:** Discutir três apresentações de SdVWA atendidas na Unidade de Hemofilia do Hemocentro da Unicamp, entre maio de 2016 e julho de 2017. **Materiais e métodos:** Coleta de dados através da revisão de prontuário médico. **Resultados:** Caso 1: homem, 20 anos, previamente hígido, com quadro de angioedema, equimoses e gengivorragia há 3 meses. A triagem mostrava RNI = 1,1 e R = 2,2, com correção após teste de mistura (TM). Apresentava FVIII:C 3,4 UI/dL; FVW:Ag = 5,1 U/dL e FVW:CoR = 0,5 U/dL. A pesquisa de inibidor para FVW foi positiva, com título de 10,6 UB/mL. Investigação laboratorial evidenciou FAN 1/640 e C3 consumido (0,49g/L). Iniciada prednisona 1 mg/kg/dia pelo quadro hemorrágico, sem resposta. Apresentou melhora progressiva com início de azatioprina cerca de 6 meses após diagnóstico do inibidor. Evoluiu com proteinúria nefrótica, fechando critérios para LES. Caso 2: homem, 48 anos, com epistaxe diária há 9 meses, tendo recebido mais de 10 concentrados de hemácias desde então. A triagem inicial mostrou R = 1,59 e RNI = 1,75 – ambos com correção após TM – e hemograma com anemia (Hb = 10,4 g/dL) e presença de rouleaux. Investigação laboratorial especializada evidenciou FVIII:C = 51,6 UI/dL; FVW:Ag = 80,2 U/dL; FVW:CoR = 17,5 U/dL. Fez teste terapêutico com DDAVP, com boa resposta. A hipótese de mieloma múltiplo (MM) foi confirmada com IgG = 9,08g/dL e presença de 54,5% de plasmócitos no mielograma. 3 semanas após início do esquema CTd, apresentou melhora completa do quadro hemorrágico. Caso 3: homem, 51 anos, encaminhado por plaquetopenia (55.000/mm^3), epistaxe diária e sangramento labial há 8 dias, além de dor óssea. Na investigação laboratorial, destacavam-se anemia (Hb = 6,4g/dL); FVW:Ag = 17,8U/dL; FVW:CoR = 4,2U/dL; e R = 2,33. Apresentava pico monoclonal sérico de 8,63g/dL em betaglobulinas, tomografia computadorizada com lesões líticas em colunas cervical e torácica e mielograma com 36% de plasmócitos. Feito diagnóstico de MM e iniciado protocolo CyBorD. 20 dias após início da quimioterapia, não havia mais sangramento e houve normalização dos exames. **Discussão:** A SdVWA é uma patologia rara, com prevalência desconhecida. Um registro da International Society of Thrombosis and Haemostasis com 186 casos mostrou que as principais etiologias associadas são as doenças linfoproliferativas (48%) e doenças cardiovasculares (21%), com a minoria dos casos associada a distúrbios autoimunes (2%). A fisiopatogenia engloba redução da síntese de FVW, aumento do *clearance* ou inibição do FVW por paraproteína ou inibidores autoimunes, adsorção do multímeros do FVW com alto peso molecular ou proteólise por aumento do estresse de cisalhamento. Os três pacientes supracitados não referiam história hemorrágica pessoal ou familiar, sugerindo um quadro adquirido. O diagnóstico da doença de base foi essencial para o controle clínico em todos os casos. **Conclusão:** A SdVWA deve ser considerada em quadros hemorrágicos adquiridos. Seu diagnóstico ainda é difícil, pela sua baixa incidência e pela necessidade de laboratório especializado. Todos os casos devem ser submetidos a uma investigação cuidadosa das comorbidades associadas, já que seu tratamento é essencial no controle da SdVWA.

628 PERFIL DOS DIAGNÓSTICOS REALIZADOS NO SERVIÇO DE HEMOFILIAS E COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS DA UNIFESP NO PERÍODO DE MAIO DE 2016 A ABRIL DE 2018

Chaves EM, Ms G, Ts V, Cms P, Sv A

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliação do perfil de pacientes portadores de coagulopatias, cadastrados no Serviço de Hemofilia e Coagulopatias Hereditárias da UNIFESP, no período de 01/05/2016 a 30/04/2018. **Material e métodos:** Realizado levantamento retrospectivo dos prontuários de pacientes, adultos e pediátricos, que foram cadastrados no período de 24 meses, compreendido entre 01/05/2016 e 30/04/2018. Os parâmetros avaliados: diagnóstico, sexo, idade, casos novos ou transferências e história familiar de coagulopatia. **Resultados:** Dos 604 pacientes ativos acompanhados atualmente no serviço, 91 foram cadastrados no período de 24 meses, sendo 47 no período de 01/05/2016 a 30/04/2017 e 44 no período de 01/05/2017 a 30/04/2018, representando crescimento de cerca de 15% em 2 anos. Destes, 56 são do sexo masculino e 35 do sexo feminino, com idades variando entre 3 meses e 62 anos. Quanto à origem, 76 eram casos novos e 15 vieram transferidos de outros serviços e já eram cadastrados no sistema Coagulopatias Web, do Programa de Coagulopatias Hereditárias do Ministério da Saúde (MS). Quanto à história familiar, 42 relatavam familiares portadores de coagulopatias e 49 desconheciam ou negavam a existência de antecedentes hemorrágicos. Quanto aos diagnósticos: hemofilia A (HA): 25 (15 graves, 4 moderados e 6 leves); hemofilia B (HB): 9 (6 graves, 1

moderado e 2 leves); portadoras sintomáticas de HA: 3; doença de von Willebrand (DVW): 31; coagulopatias hereditárias raras (CHR): 22; disfunção plaquetária: 1. **Discussão:** Os dados mostram grande número de novos pacientes introduzidos no sistema, sendo 46% (42/91) dos diagnósticos a partir da história familiar positiva, além de 28,6% (26/91) de casos que terão necessidade de cuidados frequentes, representados pelos hemofílicos graves e moderados. Os portadores de DVW representaram 34,1% (31/91), enquanto as CHR, 24,2% (22/91). Quanto à idade ao diagnóstico, houve grande variabilidade, desde 3 meses a 62 anos, provavelmente relacionado à gravidade da doença. Quando avaliados quanto aos 2 diferentes períodos analisados, não houve diferença (47/44), representando tendência de manutenção dos achados. O número de pacientes diagnosticados pode ser atribuído a vários motivos, como história familiar, história pessoal, alteração de exames pré-operatórios etc. Também deve ser considerado o melhor acesso aos serviços de saúde, público ou de saúde complementar, além de um aparente aumento de interesse no estudo da coagulação por parte dos profissionais médicos. **Comentários:** Os portadores de coagulopatias hereditárias são acompanhados em serviços de referência, já que estas condições apresentam baixa frequência populacional. Além da necessidade de otimização dos recursos terapêuticos disponíveis, pois são mais bem utilizados por profissionais treinados no manejo dos produtos adquiridos e distribuídos pelo MS, segundo o cadastro do sistema Coagulopatias Web. Em nosso serviço, a estrutura de atendimento vem sendo mantida e a entrada de novos pacientes nesse sistema poderá impactar a qualidade dos atendimentos e causar eventual escassez dos insumos disponibilizados no momento. Considerando que dentro do sistema de atendimento desta população os recursos humanos e laboratoriais são limitados, será necessário planejamento dos serviços no sentido de redimensionar a disponibilidade de pessoal e de condições laboratoriais para continuar absorvendo esta demanda crescente e manter a qualidade da atenção a esta população.

629 DIAGNÓSTICO TARDIO DE HEMOFILIA A

Albuquerque LM[a], Carvalho LEM[a], Silva MAM[a], Barbosa SM[a], Ribeiro RA[a,b]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil*

Introdução: Hemofilia A é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade do fator VIII. Os pacientes com hemofilia A, portanto, necessitam fazer reposição de fator VIII sob demanda ou de forma profilática ou terapêutica. **Objetivo:** Descrever caso clínico de diagnóstico tardio e desenvolvimento de inibidor para reconhecimento precoce e manejo adequado do paciente. **Métodos:** Descrição de caso de paciente acompanhado no Hospital Público de Fortaleza, de abril a junho de 2018. **Resultados:** KBS, 23 anos, deu entrada no Hospital em 10/04/18 com quadro de hematoma muscular volumoso na coxa direita após desbridamento de abscesso em hospital do interior do estado do Ceará, com drenagem de secreção sanguinolenta abundante pela ferida operatória e significativa queda de hemoglobina (de 10 g/dL para 4,6 g/dL). Possui história prévia de aumento de volume articular em grandes articulações (joelho, tornozelo), associada à dor e calor após pequenos traumas, sendo tratado com penicilina benzatina em sua cidade de origem desde a infância por hipótese diagnóstica de febre reumática. À admissão no Hospital, paciente apresentava TTPa de 74,0 segundos com relação de 2,53; TP com atividade de 82% e 287.000 plaquetas/mm^3, sendo prescrito pelo emergencista plasma fresco congelado, visto hemorragia ativa e alterações do coagulograma. Após avaliação do hematologista, foram realizados os seguintes exames: teste da mistura (TTPA pré: 73, 4, 0 segundos e pós: 32, 0 segundos), dosagem de fator VIII de 5,5% e pesquisa de inibidor (0,07 UB). Paciente passou a fazer reposição de fator VIII recombinante (FVIIIr) com melhora do sangramento, porém com persistência de secreção purulenta com odor fétido em coxa, a despeito da terapia antibiótica, sendo, então, submetido a novas abordagens cirúrgicas, realizadas em 13/04/18, pois paciente obeso (120kg) e com abscesso multiloculado. Previamente aos procedimentos cirúrgicos, o paciente era infundido com FVIIIr com alvo de 100%, sendo mantida terapia de reposição a cada 12 h por 3 dias e diária até 7º PO (conforme orientação do Manual de Hemofilia do Ministério da Saúde e evolução clínica). Em 21/05/18, paciente foi reabordado cirurgicamente por persistência de coleção de 25×11×14 cm com cápsula espessa acometendo faces posterior e medial da coxa, visualizada em ressonância em 09/05/18. Último inibidor com resultado negativo (0,06UB) em 24/04. Realizada nova pesquisa em 09/05, paciente fez ressonância de coxa que mostrou coleção, sem acometimento ósseo. No 2º PO, paciente evoluiu com sangramento volumoso pela FO, apesar da administração de FVIIIr (50 UI/kg), sendo solicitada nova pesquisa de inibidor e iniciado reposição com agente de *bypass* (concentrado de complexo protrombínico ativado – CCPa), com excelente resposta. O resultado do inibidor foi positivo em baixo título (2,5 UB) sendo então trocada terapia de reposição para FVIIIr em dose dobrada, porém paciente voltou a apresentar sangramento volumoso pela FO, sendo novamente suspenso FVIIIr, reiniciado CCPa e feita nova titulação de inibidor em 29/5/18 (13,28 UB). Paciente evoluiu com melhora do quadro clínico, recebendo alta hospitalar em 07/06, com inibidor ainda positivo (6,0 UB), para seguimento ambulatorial no Hemoce. **Conclusão:** É fundamental que a equipe de saúde suspeite da presença de distúrbios hemorrágicos hereditários em casos com quadros clínicos compatíveis (como hemartroses, hematomas, hemorragias) após procedimentos.

630 PSEUDOTUMOR HEMOFÍLICO – RELATO DE CASO

Benevolo AT, Neto AAA, Lopes CN, Etto LY, Oliveira MG, Damaceno MMP, Paiva MV, Lavor MLSS, Delgado NSD, Figueiredo SSLV

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, Cabedelo, PB, Brasil

Objetivos: Hemofilia é uma doença hemorrágica caracterizada pela deficiência de fator VIII (Hemofilia A), ou deficiência de fator IX (Hemofilia B). A apresentação clínica das hemofilias A e B é semelhante, caracterizada por sangramentos intra-articulares (hemartroses), hemorragias musculares ou cavidades. Em 2% dos casos moderados ou graves ocorre o pseudotumor hemofílico que é um hematoma com necrose, cápsula fina irrigada por vasos causando comportamento expansivo e envolvendo estruturas adjacentes. Com isso, relatamos o caso de um paciente com diagnóstico de Hemofilia A grave que evoluiu com pseudotumor hemofílico. **Material e métodos:** Análise direta do prontuário do serviço do Hemocentro da Paraíba para obtenção de dados, além de leitura de artigos científicos na plataforma SciELO. **Resultados:** C. N.O., 42 anos, acompanhado no ambulatório de Hematologia com diagnóstico de hemofilia A grave procurou assistência médica devido ao surgimento de lesão na coxa esquerda após acidente leve de motocicleta. Ao exame físico, foi evidenciada lesão volumosa, com cerca de 20 cm de diâmetro com sinais flogísticos. Diante deste quadro, foi solicitada uma RM que evidenciou formação expansiva de contornos irregulares com espessamento cortical e periosteal na diáfise proximal do fêmur, medindo cerca de 21,4 cm × 5,6 cm × 5,6 cm, estendendo-se ao ventre muscular vasto lateral, associado a outra formação expansiva de contorno regulares e aspecto cístico contendo líquido hiperproteico e hemático na tela subcutânea da face lateral em terço proximal da coxa, medindo 15,5 cm × 12,7 cm × 13,3 cm. Além disso, foi também realizada pesquisa de inibidor, que foi negativa. Diante destes achados, foi levantada a hipótese diagnóstica de pseudotumor hemofílico e iniciado tratamento de reposição do FVIII. Apesar do tratamento, não houve regressão da lesão e foi indicada cirurgia. **Discussão:** Gilbert descreveu o pseudotumor distal, que se desenvolve em ossos longos em crescimento, sendo uma expansão intraóssea que pode perfurar o córtex; e o pseudotumor proximal, com afinidade pela região da pelve e coxa, que cresce lentamente nos tecidos moles, podendo destruir estruturas esqueléticas circundantes. Ocorre mais comumente em adultos e geralmente não responde ao tratamento conservador. O caso apresentado se trata de um pseudotumor do tipo proximal por se desenvolver em dois anos, na região proximal do fêmur de um adulto e alterando toda a estrutura óssea do periósteo e córtex. No tratamento, não há consenso e o mesmo deve ser individualizado. Porém, em casos avançados, a indicação de remoção cirúrgica com enxerto ósseo é a mais correta, pois a lesão pode causar alterações locais, além de não ter resposta ao tratamento conservador. **Conclusão:** Por ser uma complicação rara em pacientes hemofílicos, de caráter crônico e evoluir com alterações estruturais importantes, o diagnóstico precoce por imagem é fundamental para instituição rápida do tratamento adequado.

631 DOENÇA DE VON WILLEBRAND E TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA – RELATO DE DOIS CASOS

Moura HC[a], Vanderlei AM[b], Correia MCB[b], Bueno TMF[b], Filho FADV[c], Santos IMF[a], Chaer LN[a], Arocha AQSM[a], Costa MFH[a,b,c]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: Descrever dois casos de doença de von Willebrand (DvW) e telangiectasia hemorrágica hereditária (THH). **Relato:** Paciente 1: homem, 33 anos, acompanhado no Hemocentro desde março 2011 devido a hematêmese, episódios recorrentes de melena e anemia importante (Hb 5,4 no primeiro atendimento). Não possuía história de sangramento na família. Foi investigado e diagnosticada DvW (dosagem de fator de von Willebrand de 10%). Colonoscopia evidenciou sangramento ativo sem definir localidade. Foi realizada cápsula endoscópica, que identificou telangiectasia em região do cólon esquerdo. Paciente fez uso de talidomida sem resposta. Atualmente aguarda liberação de octreotida e apresenta alta necessidade transfusional. Paciente 2: homem, 65 anos, portador de artrite reumatoide com história de epistaxe recorrente de longa data. Pai do paciente com história de sangramentos. Foi encaminhado para investigação no Hemocentro, onde foi diagnosticado DvW (dosagem de fator ao diagnóstico de 37%) e iniciada reposição de fator de von Willebrand. Três anos após diagnóstico, paciente apresentou múltiplos episódios de melena. Foi realizada cápsula endoscópica, que confirmou presença de telangiectasia na região do jejuno proximal. Optado por iniciar talidomida, mas não houve resposta, e em seguida iniciado octreotida 30 mg mensal. Como paciente continuava com melena e não foi conseguida embolização via arteriografia, foi realizada laparoscopia com identificação de sangramento jejunal e ressecada a lesão de origem vascular. Depois deste procedimento, paciente não voltou a apresentar novos episódios de sangramento de trato intestinal e seguiu fazendo uso de octreotida. **Discussão:** A THH, também chamada de síndrome Rendu-Osler-Weber, é uma rara doença autossômica dominante que acomete a vasculatura de diferentes sistemas orgânicos com ocorrência de malformações arteriovenosas. A idade de acometimento é variável e os pacientes podem ser assintomáticos, o que torna a doença subdiagnosticada. Mais de 600 mutações diferentes já foram descritas como causadoras de THH, mas não há uma particularmente comum. Os pacientes apresentam sangramento severo recorrente originados de pequenos vasos dilatados presentes na pele e mucosas. A DvW é uma entidade clínica heterogênea, com mais de 20 variantes, e pode ser decorrente de defeitos quantitativos ou qualitativos. É o distúrbio hemorrágico genético mais comum, afeta 1% da população mundial e a maioria dos pacientes é assintomática. Existem também casos de formas adquiridas de DvW que são decorrentes de diferentes mecanismos fisiopatológicos. **Conclusão:** Diante da apresentação destes dois casos, foram revisados estudos prévios que já avaliaram a possibilidade de haver relação entre a DvW e THH, porém não foi detectado ligação entre os genes relacionados com estas doenças, Daí a importância de relatar ambos os casos e revisar a literatura para conhecimento de aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos.

632 AVALIAÇÃO DAS CAUSAS E DO USO DE RECURSOS NA INVESTIGAÇÃO DE PROLONGAMENTO DO TTPA EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA EM HEMOSTASIA

Barbosa ACN[a], Montalvão SAL[a], Colella MP[a], Barbosa KGN[b], Paula EV[a]

[a] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Centro Universitário Cesmac, Maceió, AL, Brasil*

Introdução: O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) é um dos exames de triagem da hemostasia mais amplamente utilizados. **Objetivos:** Descrever as frequências relativas de causas de prolongamento confirmado do TTPa em pacientes encaminhados para avaliação especializada com hematologista em nível ambulatorial. **Material e métodos:** estudo observacional transversal retrospectivo. Todos os resultados de TTPa prolongado realizados em um laboratório especializado de hemostasia entre 2003 até 2017 foram filtrados eletrônica e manualmente para identificação de casos encaminhados para investigação da etiologia de prolongamento deste teste. Todos os dados clínicos foram obtidos para identificação da causa do prolongamento e cálculo do uso de recursos. **Resultados:** De um total de 7.983 testes com resultado prolongado no período, foram identificados 187 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão. Nestes, as principais causas para justificar o prolongamento do TTPa em ordem crescente de frequência foram: presença de anticorpos antifosfolípides (APL) em 22,6%; causas indefinidas em 22,1%; deficiência de fatores da via de contato em 17,4%; deficiência de outros fatores em 13,7%; e hepatopatia/deficiência de vitamina K em 11,6%. No subgrupo de pacientes com menos de 12 anos as causas mais frequentes foram as deficiências de fatores da via de contato e as causas indefinidas. No subgrupo de pacientes em que o prolongamento do TTPa não estava associado a nenhuma queixa hemorrágica, a causa mais frequente foi o APL. Em relação à magnitude do prolongamento, apenas o subgrupo de pacientes com APL apresentava valores estatisticamente maiores do que os demais. A investigação etiológica necessária para elucidação da causa demandou uma média de 20,8 (4-77) testes adicionais para a conclusão de um caso. **Discussão e conclusão:** Embora o TTPa seja amplamente usado, há na literatura apenas uma descrição sistematizada realizada em um período em que os testes para elucidação diagnóstica eram limitados da contribuição relativa de cada grupo de causas para esta alteração. No nosso trabalho, as causas mais comuns de prolongamento de TTPa são aquelas que não se associam a maior risco hemorrágico. Apesar dos avanços diagnósticos, cerca de um quarto dos pacientes permanecem sem causa definida para esta alteração. Considerando o impacto de um TTPa prolongado sobre o sistema de saúde e sua relevância clínica, recomenda-se que esforços sejam ampliados para que este recurso seja usado de forma racional na prática clínica.

633 INHIBITOR INCIDENCE IN HAEMOPHILIA A UNDER EXCLUSIVE USE OF A THIRD-GENERATION RECOMBINANT FACTOR VIII CONCENTRATE: RESULTS OF THE HEMFIL COHORT STUDY

Jardim LL[a,b], Bom JGVD[b], Chaves DG[c], Santana MP[c], Cerqueira MH[d], Lorenzato CS[e], Franco VKB[f], Prezotti A[g], Gouw SC[b], Rezende SM[a]

[a] *Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[b] *Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands*
[c] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[d] *Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[e] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (Hemepar), Curitiba, PR, Brazil*
[f] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (Hemosc), Florianópolis, SC, Brazil*
[g] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Espírito Santo (Hemoes), Vitória, ES, Brazil*

Introduction: It has been shown that the use of recombinant factor VIII (rFVIII) concentrates in patients with haemophilia A (HA) is associated with a higher risk for inhibitor development when compared with plasma-derived (pd) concentrates. However, prospective studies reporting inhibitor incidence under exclusive use of specific types of rFVIII in an unselected cohort are still missing. **Aim:** This study aimed at describing the incidence of inhibitors in previously untreated patients (PUPs) with HA under exclusive use of a third-generation rFVIII concentrate in the HEMFIL Study, an ongoing prospective cohort. **Methods:** PUPs with HA were enrolled consecutively in 5 haemophilia treatment centers in Brazil between March 5, 2013 and December 31, 2017 and were followed up to 75 exposure days (ED) or until inhibitor development. For the categorical variables, the number of events and their respective percentages were calculated. For the continuous variables, we calculated median and interquartile range (IQR). Time to inhibitor development was calculated by Kaplan-Meier cumulative incidence with cumulative exposure days as the time variable. **Results:** Currently, 74 patients with severe/moderately severe haemophilia A (FVIII:C < 2%) were included. The median age at inclusion was 11 months [Interquartile range (IQR), 7.0 – 16.8]. All patients included were under exclusive use of a third-generation rFVIII of whom 82.4% are on a prophylactic basis. A total of 58/74 patients (78.4) have reached 75 ED or developed inhibitors. A clinically significant inhibitor was detected in 23/58 patients (39.7%), of which most (n = 15; 25.9%) are high-titer. A

total of 35/58 patients (60.3%) reached 75 ED without inhibitor development. There are 16 patients under follow-up, of which 6 (37.5%) have reached at least 30 ED. The median time to inhibitor development was 14 ED (95% CI, 7.5 – 19.1) with a median age of 15.0 months (IQR, 12.0 – 22.0). The cumulative incidence at 75 ED was 36% (95% confidence interval [CI], 25.2% – 48.5%) for all inhibitors, 25% (95% CI, 15.6% – 37.9%) for high-titer inhibitors, and 14% (95% CI, 7.0% – 26.0%) for low-titer inhibitors. **Discussion:** Our results are in agreement with the results from the SIPPET Study, which found a cumulative incidence of high-titer inhibitors with rFVIII concentrates to be of 28.4%. However, in the SIPPET study only 13 of 126 (10.3%) patients using rFVIII were under the use of ADVATE®. Indeed, in agreement with our study, Calvez et al (2018) found similar results by reporting a median number of ED at inhibitor detection of 14 ED (IQR, 8.0 – 20.0) and the median age at inhibitor development of 16.0 months (IQR, 12.0 – 24.0). **Conclusion:** The cumulative incidence of inhibitors with the use of ADVATE® was 36% (95% CI, 25.2% – 48.5%) for all inhibitors and 25% (95% CI, 15.6% – 37.9%) for high-titer inhibitors.

634 HEMOFILIA B E DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA S – RELATO DE CASO

Prezotti A, Orletti MPSV, Pacheco CRS, Marcondes SS, Duarte JSM, Barcelos MS, Loureiro FZ, Montezi LL, Mendona ECD

Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (Hemoes), Vitória, ES, Brasil

Introdução: A hemofilia B (HB) é uma doença hemorrágica hereditária, ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do FIX. A prevalência estimada é de 1 caso a cada 30.000 a 40.000 nascimentos do sexo masculino. Caracteriza-se por sangramentos articulares (hemartroses), hemorragias musculares e em outros tecidos ou cavidades. A deficiência congênita da proteína S é uma doença hereditária da coagulação caracterizada por sintomas de trombose venosa recorrente devido à síntese e/ou atividade reduzidas dos níveis de proteína S. **Objetivo:** Descrever um caso de associação de hemofilia B moderada e deficiência de proteína S hereditária. **Relato de caso:** Paciente masculino, 5 anos, procurou o serviço de hematologia devido a hematoma frontal, com 12 dias de evolução, sem melhora e com sangramento abundante após drenagem. História familiar de avô com HB moderada, mãe com deficiência de proteína S, em uso de warfarina, e tio materno com antecedentes de tromboembolismo pulmonar bilateral e deficiência de proteína S. Foram realizadas no paciente a dosagem do FIX (1,4%) (VR = 65-120%) e a quantificação da proteína S (27,4%) (VR = 76,6-150%). Vale ressaltar que essa foi a primeira manifestação hemorrágica do paciente até o momento. Realizaram-se também as dosagens de proteína S (19,4%) e FIX (41,2%) na mãe do paciente. Seu avô (FIX =1,6%) também apresenta somente sangramentos mucosos leves. Tem um primo com HB (FIX = 2%), de 22 anos de idade, que nunca apresentou hemartrose e apenas poucos sangramentos mucosos e com deficiência de proteína S (19,5%) recém-diagnosticada. Existe descrição na literatura de associação de hemofilia com fator V Leiden e mutação da protrombina, aparentemente com melhora do fenótipo hemorrágico, mas não encontramos nenhuma descrição de hemofilia com deficiência dos anticoagulantes naturais. **Conclusão:** A deficiência da proteína S rebalanceou a hemostasia desses pacientes com HB, tornando o fenótipo clínico da doença mais brando que o habitual. Existem estudos em andamento na literatura, com novos alvos terapêuticos para o tratamento de hemofilia, inclusive com bloqueio na proteína S, com o objetivo de normalização da geração de trombina e redução de sangramentos.

635 CHARACTERIZATION OF THE GLYCOSYLATION PROFILE OF A NEW RECOMBINANT FACTOR VIII PRODUCED IN SK-HEP HUMAN CELL LINE

Fantacini DMC[a,b], Carillo S[c], Butler M[c], Neto MSA[b], Covas DT[a,b], Picanco-Castro V[a,b]

[a] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Hemocentro de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[c] *National Institute for Bioprocessing, Research and Training, Dublin, Ireland*

Factor VIII (FVIII) is an essential glycoprotein in the blood cascade. Its absence entails a severe hematologic disorder called Hemophilia A. The only available treatment is the replacement therapy with plasma-derived concentrates of factor VIII or with recombinant factor VIII (rFVIII). However, it is widely argued that rFVIII produced in rodent cells (e.g. Chinese hamster ovary [CHO] or baby hamster kidney [BHK] cells) might cause a higher incidence of antibodies compared to the plasma-derived products. The use of human cell lines for producing recombinant coagulation factors has been an applicable alternative in order to replace rodent cells. We have produced a recombinant B-domain deleted FVIII in the human SK-Hep cell line using a lentiviral vector as described in Patent US 8969041 B2. However, the post translation modifications (PTM) present in the rFVIII produced in Sk-Hep cell line have not been investigated yet. Therefore, the scope of this study was to analyze the N-glycan structures released from our protein, here referred to as rFVIII-Sk and in the commercial recombinant FVIII Advate which is used to treat haemophilia A patients in Brazil. The relative levels of sialylation on the N-glycans were calculated from the WAX-HPLC. WAX was used to fractionate charged N-glycans to reduce sample complexity. Charged-based separation of N-glycans released from rFVIII-Sk revealed that neutral structures make up the majority of the N-glycans (63.81%). Only a small proportion of the sample consists of sialylated structures; most of these structures are monosialylated (28.17%), followed by disialylated (8.02%) structures. Regarding the Advate sample, the percentage of 35.02% was obtained for neutral structures, followed by 30.10% of monosialylated, 30.18% of disialylated, 4.20% of trisialylated, and 0.42% of tetrasialylated structures. The glycosylation profile of samples was compared following tryptic digestion of the proteins, followed by peptide separation by LC-MS/MS. Mass spectra were processed with the BioPharma Finder software (Thermo Scientific). We compared glycosylation sites of the A domains, since the B domains are different from each other and the peptide mapping did not show coverage of the C domain, where there is another glycosylation site in common. N-linked glycosylation at three asparagine residues: N41, N239, and N1810 were found. Complex glycans were observed at N41 and N1810, and high-mannose and complex glycans at N239 in rFVIII-Sk samples. In the Advate sample almost the same structures were found, except for the presence of hybrid structures at the N239 and N1810 positions. Therefore, Advate demonstrated to be more heterogeneous than rFVIII-Sk. FVIII protein characterization is known to be very challenging due to its complexity and heterogeneity. The understanding of the post-translational modifications is important because they can be altered a set of factors such as immunogenicity, stability and half-life of the protein. In summary, the rFVIII-Sk protein showed to have some minor differences with respect to N-linked glycosylation as compared with the A domain from the Advate, since the rFVIII-Sk is B-deleted domain. These are the initial results of the post-translational modifications analysis from our protein. Further analyses are in progress in order to better characterize this new protein and demonstrate that using a human cell line can be more advantageous to produce FVIII than using rodent cells.

636 UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO TRANEXÂMICO (ATX) NA HEMORRAGIA MASSIVA COM HIPERFIBRINÓLISE (HF) DIAGNOSTICADA POR TROMBOELASTOGRAMA

Deveza MM[a,b], Rodrigues A[a,b], Teodoro M[a,b], Galvão M[a,b], Beleza A[a,b]

[a] *Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Santa Maria, RS, Brasil*
[b] *Centro Hospitalar Lisboa Norte (CHLN), Lisboa, Portugal*

Objetivos: A fibrinólise é uma resposta natural ao trauma (lesão endotelial), cuja base é o fracionamento da fibrina pela ação da plasmina, permitindo manter os vasos sanguíneos permeáveis, mas que pode ser exacerbada conduzindo a HF. A HF está ligada à gravidade do trauma e dos órgãos e sistemas envolvidos, sendo mais frequentemente observada nos doentes com instabilidade hemodinâmica. Os fármacos antifibrinolíticos previnem a dissolução do coágulo, levando à redução da perda de sangue. O ATX é um fármaco antifibrinolítico semelhante à lisina, que interfere com a ligação do plasminogênio à fibrina, necessária para a ativação da plasmina. Na cirurgia eletiva, o ATX diminui em cerca de 30% a necessidade de transfusão sanguínea, sem afetar a mortalidade ou aumentar as complicações pós-operatórias (trombóticas). No trauma, o ATX administrado nas primeiras 3 horas após a lesão foi associado a uma redução da taxa de mortalidade em doentes traumatizados com hemorragia significativa (estudo CRASH 2). Os nossos obje-

tivos são demonstrar a utilização prática do tromboelastograma na monitorização da HF e do algoritmo de intervenção sobre a terapêutica transfusional. **Material e métodos:** Três casos clínicos de hemorragia massiva com hiperfibrinólise diagnosticada por tromboelastograma, sendo 2 de hemorragia perioperatória (HPO) e 1 de trauma, em diferentes fases. Caso 1: Homem, 60 anos, HF fulminante durante cirurgia de transplante pulmonar. Caso 2: Homem, 58 anos, HF intermédia durante cirurgia vascular de prótese aortobifemoral. Caso 3: Homem, 44 anos, HF tardia num doente politraumatizado em choque hemorrágico, sob aminas, com atendimento pré-hospitalar. Administração de ATX em hemorragia aguda traumática (caso 3 – nas primeiras 3 horas após trauma) e intraoperatória (3 casos), de acordo com algoritmo de intervenção para controle da hemorragia coagulopática grave, com utilização de tromboelastograma. **Resultados:** Qualquer dos casos teve um desfecho favorável, encontrando-se qualquer dos doentes vivos às 48 horas após intervenção cirúrgica e sem necessidade de reintervenção para controle da hemóstase. **Discussão:** A estratégia para evitar e parar o desenvolvimento de hemorragia crítica baseia-se em 3 passos: parar a fibrinólise (ATX), permitir e aumentar a formação de trombina. Cerca de um terço dos doentes com hemorragia traumática apresentam-se com coagulopatia na admissão hospitalar, estando associada a pior prognóstico. Alguns doentes sob trauma desenvolvem HF fulminante com coagulopatia apenas alguns minutos após o trauma, o que leva ao aumento do risco de morte por hemorragia. A utilização do ATX deve ser guiada por tromboelastograma, exceto se impossível o seu recurso, em situações de suspeita clínica de HF associada à trauma e hemorragia difusa. **Conclusão:** A utilização do tromboelastograma permitiu o diagnóstico precoce da HF. A administração do ATX foi eficaz no controle da HF. A implementação de um algoritmo de intervenção sobre terapêutica transfusional guiada por tromboelastograma permitiu o controle mais rápido e eficaz da hemorragia coagulopática, possibilitando a redução de consumo de componentes sanguíneos.

637 PADRONIZAÇÃO E COMPARAÇÃO DE TESTES DE LIGAÇÃO DO FATOR DE VON WILLEBRAND AO COLÁGENO POR ELISA E CITOMETRIA DE FLUXO

Oliveira LMM, Amorim MVA, Corsini CA, Neto CCA, Chaves DG

Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A doença de von Willebrand (DVW) é o distúrbio hemorrágico hereditário mais comum, com uma prevalência de pacientes sintomáticos de 1:1.000 a 1:10.000. A DVW está associada a defeitos genéticos no gene do fator von Willebrand (FVW), levando a deficiências quantitativas (tipos 1 e 3) ou qualitativas (tipo 2) do fator. O diagnóstico da DVW é complexo devido ao fenótipo heterogêneo da doença e à complexidade dos testes laboratoriais necessários para uma investigação adequada. Nesse contexto, o ensaio de ligação do FVW ao colágeno (FVW:CB) pode ser útil para reduzir a dificuldade de diferenciação dos subtipos 2A e 2M da DVW. **Objetivos:** Este estudo objetivou a padronização de ensaios de ligação do FVW ao colágeno utilizando ELISA *in house* e citometria de fluxo que pudessem diferenciar os subtipos 2A e 2M da doença, ampliando o espectro de testes a serem realizados no diagnóstico da DVW. **Material e método:** Amostras de plasma de 87 pacientes com diagnóstico prévio de DVW e 22 controles saudáveis foram analisadas. A avaliação da ligação do FVW ao colágeno foi realizada utilizando um ensaio comercial e os dois testes propostos. A relação FVW:CB/ FVW:Ag foi calculada para as amostras e a diferenciação entre os tipos 2A e 2M foi verificada. **Resultados:** O teste ELISA demonstrou melhor desempenho na detecção da atividade de ligação do FVW ao colágeno em indivíduos saudáveis e portadores da DVW, sendo útil para diferenciar os tipos 2A e 2M da doença, apresentando forte correlação (r^2) de 0,8976 e uma boa concordância (viés de 7,5%) em comparação ao padrão-ouro. A curva ROC revelou área sob a curva de 0,9405, ponto de corte de 46,7% e boa sensibilidade (0,87) e especificidade (0,90). Os coeficientes de variação intra e interensaio foram de 3,8% e 9,2%, respectivamente. A comparação do teste comercial e a citometria de fluxo revelou um coeficiente de correlação de Pearson (r^2) de 0,8143 e uma boa concordância (viés de -3,6%). Os resultados evidenciaram grande quantidade de pacientes (51,7%; n = 45) com níveis indetectáveis de ligação do FVW ao colágeno. A exclusão das amostras com resultado indetectável da análise revelou uma baixa correlação entre a citometria de fluxo e o teste comercial. A curva ROC revelou área sob a curva de 0,9405 e ponto de corte em 50,6% para definição de pacientes com baixa ligação ao colágeno (sens = 0,76; esp = 0,94). Os coeficientes de variação intra e interensaio foram 14% e 24,6%, respectivamente. **Discussão:** O teste ELISA é útil para diferenciar os tipos 2A e 2M da DVW e também pode ser usado como complementação no diagnóstico do tipo 1 da doença, utilizando um protocolo viável que pode ser facilmente implementado em laboratórios de hematologia em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento, devido ao seu custo mais baixo quando comparado a *kits* comerciais para detectar atividade de ligação de colágeno ao FVW. Neste estudo, a citometria não conseguiu detectar adequadamente a capacidade de ligação do colágeno ao FVW principalmente em amostras de pacientes com o tipo 2 da doença. Entretanto, o teste pode auxiliar na diferenciação entre os tipos 1 e 2 da DVW. **Conclusão:** Neste estudo padronizou-se dois ensaios de FVW:CB baseados em ELISA e citometria de fluxo usando protocolos de fácil reprodução que podem ser usados como uma alternativa aos testes comerciais.

Suporte financeiro: FAPEMIG e Fundação HEMOMINAS.

638 BUDGET IMPACT ANALYSIS OF RECOMBINANT FACTOR IX FC FUSION PROTEIN FOR PROPHYLACTIC TREATMENT OF HEMOPHILIA B PATIENTS IN COLOMBIA

Lasalvia P[a], Li NN[b], Gil Y[a], Rosselli D[a,c], Su J[b]

[a] *Neuroeconomix, Colombia*
[b] *Bioverativ, a Sanofi company, Waltham, USA*
[c] *Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia*

Objectives: Prophylaxis with extended half-life (EHL) product recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc, ALPROLIX®) can achieve low bleeding rates with fewer infusions and improved joint health. The current study aimed to evaluate the budget impact of rFIXFc for prophylactic treatment of hemophilia B patients under the perspective of a third-party payer in Colombia. **Methods:** A budget-impact model was built with a 3-year time period (2018 – 2020). Only direct medical costs were considered. The study population included patients with moderate to severe hemophilia B without inhibitors and population size estimation was based on Colombian official literature. The technology of interest was rFIXFc for prophylaxis. Comparators were plasma-derived factor IX (pdFIX) and conventional recombinant factor IX (rFIX). Budget included factor cost for prophylaxis and on-demand treatment, administration cost, and monitoring cost. Factor cost for prophylaxis was calculated from average population weight and factor consumption. Factor consumption was based on Colombian official literature and pivotal trial publications. For estimating factor cost associated with on-demand treatment bleeding rates were obtained from pivotal trial publications. Administration cost included both domiciliary and institutional administration. Monitoring resource use and cost were estimated based on local experts' inputs. The results were presented in both COP$ and USD$ (1 USD$ = 2,984 COP$). Sensitivity analyses were performed. **Results:** A total of 257, 260, and 264 hemophilia B patients in Colombia during the 3-year time horizon (2018, 2019, and 2020) were included in the model. In 2018, the model estimated the addition of rFIXFc to the payer formulary resulted in budget savings of COP$969,510,930 for 257 patients (USD$324,903, -1.31%; per-patient-per-year budget saving: $1,264). More specifically, there was a 1.88% decrease in factor prophylaxis costs, an 8.99% decrease in administration cost, and a 14.09% increase in bleeding treatment costs. Similar results were observed for subsequent years: budget savings of COP$1,225,026,383 for 260 patients (USD$410,532, -1.64%, per-patient-per-year budget saving: $1,579) and COP$1,857,137,852 for 264 patients (USD$622,365, -2.45%, per-patient-per-year budget saving: $2,357) for 2019 and 2020, respectively. These savings were mainly driven by the reduced factor consumption and cost for prophylaxis. Sensitivity analyses showed consistent results. **Conclusions:** The incorporation of rFIXFc to a third-party payer in Colombia for the prophylactic treatment of hemophilia B patients could potentially lead to cost savings. This model only considers direct medical costs in a short time horizon. Other potential long-term clinical benefits of rFIXFc like joint health have not been included in the current model and could improve budget impact in the long term. Real-world studies are needed to further assess the use of rFIXFc in Colombia.

639 DOENÇA DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA – RELATO DE CASO

Oliveira PD, Gouvea CP, Pintão MCT

Fleury Medicina e Saúde, Brasil

Introdução: A doença de von Willebrand adquirida (DVWa) é um distúrbio hemorrágico raro, descrito pela primeira vez em 1968, em um paciente com lúpus eritematoso sistêmico, cujos achados laboratoriais se assemelham à doença de von Willebrand hereditária. É encontrada mais frequentemente em pacientes com doenças linfoproliferativas ou mieloproliferativas, doenças cardiovasculares e autoimunes. Caracteriza-se pela ausência de manifestações hemorrágicas pregressas e histórico familiar negativo. Estima-se que 80% dos portadores manifestem sangramentos ativos e que 20 a 30% destes se apresentem com episódios recorrentes. Seu diagnóstico é baseado nos mesmos testes usualmente utilizados para o diagnóstico da doença hereditária. **Objetivo:** Descrever o caso de uma paciente que desenvolveu DVWa concomitante ao diagnóstico de doença mieloproliferativa e demonstrar a importância da suspeita deste diagnóstico em pacientes com sintomas hemorrágicos e condições associadas que predisponham ao seu desenvolvimento. **Materiais e métodos:** Paciente do sexo feminino, 94 anos, encaminhada para realização de exames diagnósticos por suspeita de neoplasia mieloproliferativa (HB: 9 mg/dL GB: 30.990/mm³ com desvio até promielócitos e PLAQ: 1.135.000/mm³). A pesquisa da mutação do JAK2 se revelou positiva (presença da mutação p.V617F: 23,10% de alelos JAK2). Além dos sintomas inespecíficos relatados pela paciente, referia metrorragia e, por esta razão, foi solicitada a determinação do antígeno do fator de Von Willebrand e atividade cofatora de ristocetina, cujos resultados foram 244% e 44% respectivamente, com relação atividade/ antígeno (VWF:RCo/VWF:Ag): 0,18, refletindo uma redução mais acentuada da atividade; compatível com doença von Willebrand do tipo 2. Posteriormente, a análise dos multímeros de von Willebrand resultou em perda de multímeros de alto peso molecular sem aumento compensatório dos de menor peso molecular, sugerindo anormalidade adquirida. **Conclusão:** O presente relato nos alerta para a importância da investigação da doença von Willebrand adquirida em pacientes com doenças de base que sabidamente cursem com esta condição hemorrágica; uma vez que seu diagnóstico precoce possibilitará a elaboração de um plano de conduta em casos de procedimentos invasivos. O tratamento específico deve ter como objetivo a prevenção e controle do sangramento enquanto se busca a remissão da condição clínica desencadeante, no caso a doença mieloproliferativa crônica.

640 BUDGET IMPACT ANALYSIS OF RECOMBINANT FACTOR VIII FC FUSION PROTEIN FOR PROPHYLACTIC TREATMENT OF HEMOPHILIA A PATIENTS IN COLOMBIA

Gil Y[a], Li NN[b], Lasalvia P[a], Rosselli D[a,c], Su J[b]

[a] *NeuroEconomix, Colombia*
[b] *Bioverativ, a Sanofi company, Waltham, USA*
[c] *Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia*

Objectives: Prophylaxis with extended half-life (EHL) product recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc, ELOCTATE®) can achieve low bleeding rates with fewer infusions and improved joint health. The current study aimed to evaluate the budget impact of rFVIIIFc for prophylactic treatment of hemophilia A patients under the perspective of a third-party payer in Colombia. **Methods:** A budget-impact model was built with a 3-year time period (2018 – 2020). Only direct medical costs were considered. The study population included patients with moderate to severe hemophilia A without inhibitors and population size estimation was based on Colombian official literature. The technology of interest was rFVIIIFc for prophylaxis. Comparators were plasma-derived factor VIII (pdFVIII) and conventional recombinant factor VIII (rFVIII). Budget included factor cost for prophylaxis and on-demand treatment, administration cost, and monitoring cost. Factor cost for prophylaxis was calculated from average population weight and factor consumption. Factor consumption was based on Colombian official literature and pivotal trial publications. For estimating factor cost associated with on-demand treatment bleeding rates were obtained from pivotal trial publications. Administration cost included both domiciliary and institutional administration. Monitoring resource use and cost were estimated based on local experts' inputs. The results were presented in both COP$ and USD$ (1 USD$ = 2,984 COP$). Sensitivity analyses were performed. **Results:** A total of 1,201, 1,214, and 1,227 hemophilia A patients in Colombia during the 3-year time horizon (2018, 2019, and 2020) were included in the model. In 2018, the model estimated the addition of rFVIIIFc to the payer formulary resulted in a small budget increase of COP$69,598,753 for 1,201 patients (USD$23,324, +0.03%; per-patient-per-year budget increase $19). More specifically, there was a 0.52% increase in factor prophylaxis costs, offset by a 4.13% decrease in administration cost and a 6.99% decrease in bleeding treatment costs. Similar results were observed for subsequent years: small budget increase of COP$79,733,685 for 1,214 patients (USD$26,720, +0.03%; per-patient-per-year budget increase $22) and COP$94,804,806 for 1,227 patients (USD$31,771, +0.03%; per-patient-per-year budget increase $26) for 2019 and 2020, respectively. These results were generally considered as having neutral budget impact for a novel treatment like rFVIIIFc, with clearly differentiated long-term clinical benefits including improved joint health. Sensitivity analyses showed consistent results. **Conclusions:** The incorporation of rFVIIIFc to a third-party payer in Colombia for the prophylactic treatment of hemophilia A patients could potentially lead to neutral budget impact. This model only considers direct medical costs in a short time horizon. Other potential long-term clinical benefits of rFVIIIFc like joint health have not been included in the current model and could improve budget impact in the long term. Real-world studies are needed to further assess the use of rFVIIIFc in Colombia.

641 CONSTRUÇÃO DE CARTILHA EDUCATIVA SOBRE A AUTOINFUSÃO DE FATOR DE COAGULAÇÃO EM CRIANÇAS COM HEMOFILIA

Barbosa SM[a], Paula TR[b], Reboucas TO[a], Lopes JSO[a]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil*

Introdução: A hemofilia é uma doença hemorrágica e hereditária caracterizada pela deficiência da atividade coagulante do fator VIII (hemofilia A) ou do fator IX (hemofilia B). O tratamento profilático está atualmente estabelecido como a abordagem terapêutica mais adequada e a regularidade das doses do fator de coagulação é de suma importância para o sucesso do tratamento. O incentivo e as orientações à autoinfusão são iniciados logo na infância, para que o paciente perca o medo de realizar o seu próprio acesso venoso, além de gerar autonomia e independência do paciente. As tecnologias educativas atuam como meio facilitador nesse processo, pois permitem a construção de um saber mais sólido dos sujeitos que recebem a informação. Dentre essas tecnologias destaca-se a cartilha, por ser um material capaz de subsidiar resultados positivos e expressivos aos participantes das estratégias de ensino a saúde. **Objetivo:** Construir uma cartilha educativa sobre a autoinfusão de fator de coagulação em crianças com hemofilia. **Metodologia:** Trata-se de uma pesquisa metodológica por enfocar o desenvolvimento, avaliação e aperfeiçoamento de um instrumento e uma estratégia que possa aprimorar uma metodologia. A construção da cartilha se deu na seguinte ordem: levantamento bibliográfico, elaboração da cartilha e versão final. A pesquisa foi realizada no período de junho de 2017 a março de 2018, em Fortaleza/CE. Após a realização do levantamento bibliográfico e a seleção de informações para compor a cartilha, a pesquisadora fez um esboço no programa Power Point, a fim de visualizar como as imagens e textos poderiam ser organizados. Logo em seguida, esse esboço foi enviado para uma *designer* gráfica, para o aperfeiçoamento da aparência da cartilha. O material foi elaborado em forma de passo a passo, pois o intuito é que o mesmo oriente e facilite a compreensão do processo de preparo, administração e descarte do fator de coagulação quando realizado em domicílio. Todo o conteúdo foi escrito de forma clara e objetiva. Além disso, toda parte gráfica foi pensada no conforto visual do público-alvo e para que este pudesse identificar-se com as ilustrações contidas no material. Acredita-se que, com a utilização deste material, tanto o paciente quanto sua família compreenderão

melhor a autoinfusão e se sentirão motivados a aderirem o tratamento profilático em seus domicílios. Por fim, ressalta-se a relevância e importância da construção de materiais educativos dentro do processo de educação em saúde, em especial entre pacientes com hemofilia, tendo em vista que são ferramentas que auxiliam a equipe de saúde na orientação aos pacientes, de forma a empoderá-los sobre seu diagnóstico e tratamento.

642 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE DUAS COORTES DE PACIENTES COM TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA NO BRASIL

Jamel AS[a,b], Hayakawa GGY[c], Fraiji NA[b], Anunciação ACF[b], Paula EV[c,d], Neto JPM[a,b]

[a] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[b] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, Manaus, AM, Brasil*
[c] *Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[d] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Objetivo: Descrever retrospectivamente as características fenotípicas de todos os pacientes com diagnóstico atual ou pregresso de THH do Hemocentro da Unicamp (centro 1), em Campinas, SP, e da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, em Manaus, AM (centro 2). **Materiais e métodos:** A identificação dos pacientes foi feita por busca ativa nos registros médicos. Dados relativos à apresentação clínica, frequência de complicações, tratamento e resultados de laboratório, exames de imagem e endoscopia foram obtidos dos prontuários médicos físicos e eletrônicos das duas instituições. **Resultados:** Foram recrutados 40 pacientes de 36 famílias distintas (33 do centro 1; 7 do centro 2). A mediana de idade dos pacientes no momento do recrutamento foi de 61 anos (22-87), com predomínio do sexo feminino (25/40). A mediana de seguimento dos pacientes foi de 8,5 anos (1-24). História familiar de sangramento foi relatada por 26/40 (65%). A apresentação inicial mais frequente da doença foi sob a forma de epistaxe (77,5%), seguida por anemia (5%) e sangramento intestinal (2,5%). A mediana de idade para início da epistaxe foi de 14 anos (5-72). Lesões telangiectásicas típicas estavam presentes na cavidade oral, pele e mucosa nasal em 82,5%, 72,5% e 32,5% dos pacientes, respectivamente. Lesões vasculares no estômago/duodeno estavam presentes em 18/40 (45%), e no cólon em 9/40 (22,5%) pacientes. A frequência global de MAV na população foi de 14/40 (35%), observadas em pulmões (3/14), fígado (10/14) e SNC (1/14). Do ponto de vista do tratamento, 80% dos pacientes tinham antecedente de pelo menos 1 evento transfusional, 70% de uso de antifibrinolíticos e 87,5% de alguma forma de reposição de ferro. Outras modalidades terapêuticas citadas menos frequentemente foram reposição hormonal (1/40) e talidomida (5/40). No momento da inclusão no estudo, os pacientes apresentam concentração de Hb discretamente reduzida (10,4 ± 3,4 g/dL), com ferritina = 65,7 ± 89 ng/dL. Um escore de gravidade validado na THH identificou uma proporção de pacientes leves, moderados e graves correspondente a 75%, 22,5% e 2,5% respectivamente. **Discussão e conclusão:** A telangiectasia hemorrágica hereditária (THH) é uma doença autossômica dominante de diagnóstico essencialmente clínico. A THH apresenta ampla heterogeneidade fenotípica na apresentação clínica, de modo que estes pacientes são assistidos por diversas especialidades médicas, limitando sua caracterização fenotípica detalhada. Aqui nós apresentamos uma descrição clínica e laboratorial abrangente de 40 indivíduos com THH que representam a totalidade de pacientes acompanhados em dois centros geograficamente distintos do Brasil. Nossos resultados mostram uma elevada frequência de lesões vasculares cutaneomucosas, compatível com o descrito na literatura internacional, associada a taxas semelhantes de MAV. Em relação à gravidade, a distribuição observada em nossas populações foi semelhante daquela descrita em outros países. Estas características podem revelar diferenças na fisiopatologia molecular da THH no Brasil – que nossa base de dados fenotípicos abre caminho para ser estudada –, ou indicar limitações na assistência a estes pacientes, que necessitam de uma atenção multidisciplinar para prevenção e tratamento das complicações desta condição.

643 PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS INDIVÍDUOS HEMOFÍLICOS DE UMA REGIÃO DO VALE DO SUBMÉDIO SÃO FRANCISCO

Matos LRRS[a], Nicácio JM[a], Linhares CAT[b], Araújo TS[b], Moreira MB[c], Rodrigues LV[a]

[a] *Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU/UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil*
[b] *Faculdade São Francisco de Juazeiro, Juazeiro, BA, Brasil*
[c] *Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU/UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil*

Objetivo: Descrever o perfil clínico-epidemiológico dos indivíduos hemofílicos de uma região do Vale do Submédio São Francisco acompanhados no Centro Tratador de Coagulopatias Hereditárias do HU-UNIVASF. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo 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 Dr. Washington Antônio de Barros (HU-UNIVASF), no mês de junho de 2018, após aprovação do Comitê de Ética sob CAAE 88846818.8.0000.5196. As informações foram organizadas em uma planilha do Microsoft Excel 2016 e expressas através de números absolutos e porcentagens, através da estatística descritiva. **Resultados:** Observou-se um total de 34 indivíduos hemofílicos do sexo masculino (100%), sendo que deste a hemofilia A (HA) foi mais prevalente: 33 (n = 97%); e a hemofilia B (HB) menos prevalente: 1 (n = 3%). A idade mínima foi de 2 anos e a máxima de 82 anos, com média e desvio-padrão (21,05 + -17,67). De acordo com a gravidade, 16 hemofílicos (n = 47%) apresentaram a forma grave, 12 (n = 35%) a forma moderada e 6 (n = 18%) a forma leve, e destes 28 (n = 82%) já apresentam articulação-alvo em joelhos, tornozelos, cotovelos, ombros e quadris. Do total de pacientes hemofílicos, 25 (n = 73%) realizam profilaxia secundária em longo prazo, 6 (n = 18%) profilaxia primária e 3 (n = 9%) estão em tratamento sob demanda. **Discussão:** A hemofilia é uma coagulopatia crônica de origem genética e de caráter hereditário e sua principal característica é a mutação dos genes que codificam os fatores coagulantes VIII (hemofilia A), IX (hemofilia B) e XI (hemofilia C), levando a uma deficiência na produção destes. A hemofilia A é conhecida como tipo clássica e atinge cerca de 85% dos pacientes nascidos do sexo masculino, enquanto a hemofilia B, conhecida como doença de Christmas, atinge cerca de 15% dos pacientes nascidos do sexo masculino, concordando com os achados deste estudo, onde houve predominância da hemofilia A. De acordo com a gravidade, existem três graus da patologia: grave (<1% do fator), moderado (1% a 5%) e leve (5% a 30%), baseando-se na atividade do fator circulante no corpo. No Brasil, existem cerca de 12 mil hemofílicos, 3 mil destes com a forma grave da doença, corroborando com os achados do presente trabalho, no qual houve predominância da forma grave nos pacientes acompanhados no HU-UNIVASF. Os achados dessa pesquisa concluíram que houve predomínio de pacientes com articulações-alvo em joelhos, tornozelos, cotovelos, ombros e quadris, concordando com a literatura que afirma que as articulações afetadas com mais frequência são joelhos, cotovelos, tornozelos, mãos, ombros, punhos e quadris. Quanto à profilaxia, observou-se uma máxima de indivíduos em profilaxia secundária e em segundo lugar a primária, ratificando um aumento na adesão dos pacientes à profilaxia que se deu após criação do Centro Tratador de Coagulopatias em Petrolina em 2016. **Conclusão:** Esse trabalho possibilitou o conhecimento do perfil clínico-epidemiológico dos indivíduos hemofílicos do Centro Tratador de Coagulopatias Hereditárias do HU-UNIVASF, bem como confirmou o aumento local da adesão ao tratamento após criação deste centro em Petrolina – Pernambuco, além de alertar quanto à importância de uma equipe multiprofissional para atender às necessidades da população hemofílica, principalmente no que tange às sequelas dos sangramentos.

644 AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA E DA FUNÇÃO MUSCULOESQUELÉTICA DE PACIENTES HEMOFÍLICOS

Nascimento VS, Bernardo BS, Ricciardi JBS, Sakuma E, Zorzi A, Ozelo MC, Pagnano RG

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

Objetivos: Esse estudo foi feito com o intuito de avaliar a correlação entre as alterações radiológicas e a clínica de portadores de artropatia hemofílica crônica dos pacientes em seguimento na Unidade de Hemofilia Cláudio L. P. Corrêa do Hemocentro da Unicamp. Essa avaliação foi feita por meio de dois sistemas de avaliação, o escore radiográfico de Pettersson e o escore de saúde articular em hemofílicos (HJHS). **Material e métodos:** Foi feito um estudo transversal, retrospectivo dos pacientes com diagnóstico de hemofilia A ou B que realizaram radiografias dos joelhos, cotovelos e tornozelos durante o seguimento clínico. O número de participantes na pesquisa foi de 49 pacientes que realizam seguimento de rotina no Hemocentro da Unicamp. Foi feito um levantamento das radiografias desses pacientes, em seguida as imagens foram classificadas segundo o escore de Pettersson. Os resultados dessas classificações foram tabulados e correlacionados com os escores HJHS para os valores totais e para os valores de cada articulação, cotovelos, joelhos e tornozelos, bilateralmente. Para o estudo foram considerados os escores realizados em um intervalo de ±6 meses quando comparados entre si, uma vez que intervalos maiores de tempo podem interferir na correlação devido à maior possibilidade de sangramentos intra-articulares que alterem os escores obtidos. Os resultados foram, então, submetidos à análise estatística pela correlação e postos de Spearman, um método não paramétrico em que a correlação é considerada pobre se < 0,4; moderada se 0,4-0,6; boa se 0,6-0,8 e excelente se > 0,8. **Resultados:** No total foram avaliados os joelhos, cotovelos e tornozelos, bilateralmente, de 49 pacientes, totalizando 294 articulações. A avaliação HJHS apresentou uma boa correlação com o escore de Pettersson (= 0,78), contudo quando avaliamos as articulações separadamente observamos que a correlação foi moderada entre as avaliações obtidas para cotovelo esquerdo, joelho direito e tornozelo direito, com igual a 0,59; 0,52 e 0,53; respectivamente. Para o cotovelo direito, joelho esquerdo e tornozelo esquerdo a correlação foi boa com igual a 0,64; 0,77 e 0,67; respectivamente. Todas as articulações avaliadas, assim como os valores totais dos escores obtidos, apresentaram uma correlação estatisticamente significante (p < 0,01). **Discussão:** Houve uma boa correlação entre os valores totais de ambos os escores e correlação entre moderada e boa quando as articulações foram avaliadas separadamente. Os resultados obtidos são diferentes daqueles descritos na literatura, que relata uma dissociação clinicorradiológica nesses pacientes, ou seja, apesar de um quadro radiológico grave, o paciente pode manter uma amplitude de movimento e função articular razoável (HASSAN, 2011; POONNOOSE, 2016). **Conclusão:** Nos pacientes avaliados houve boa correlação entre os valores totais dos escores radiográficos e de saúde articular, diferentemente da literatura, que descreve uma dissociação clinicorradiológica entre os pacientes com artropatia hemofílica.

645 EVALUATION OF ANTI-FVIII IGG4 AND CHROMOGENIC METHOD AS STRATEGY TO IMPROVE THE NIJMEGEN-BETHESDA ASSAY AND REDUCE FALSE POSITIVE RESULTS

Delima-Montalvão SA[a,b,c], Rosa LB[a], Elídio PS[a], Francisco AP[a], Racanelli AP[b,c], Foschi N[b], Costa-Lima C[b], Yamaguti-Hayakawa G[a,b], Medina S[b], Ozelo MC[a,b,c]

[a] *Laboratório de Hemostasia e Trombose, INCT do Sangue, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *IHTC "Cláudio L P Corrêa", INCT do Sangue, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[c] *Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

Introduction: The current technical approach of the assays for inhibitor against factor (F) VIII is not enough to guarantee high precision and accuracy of results and choose the right treatment for hemophilia A (HA) patients. International programs of external quality control have shown a high coefficient of variation (40%) for it among several reference labs. In this setting, patients who obtain false negative or positive results are not always receiving adequate treatment. **Objectives:** The aim of this study was to evaluate the use of FVIII-IgG4 and chromogenic method to improve the FVIII inhibitor assay classically measured with one-stage method. **Methods:** Two hundred thirty-five specimens were assessed from 47 HA patients and 4 acquired HA, comparing the Nijmegen-Bethesda assay (NBA) using one-stage and chromogenic method (Instrumentation Laboratory Bedford, USA) with FVIII-IgG4 by ELISA (Southern Biotechnology, USA). The evaluation considered different ranges of positive results and inhibitor classification according to the clinical setting. **Results**: The median inhibitor titer for all samples was 1.4 BU/mL (from 0 to 68.70) using one-stage method and 0.52 BU/mL (from 0 to 18.74) using the chromogenic method. According to the NBA one-stage method, there were 39 specimens with negative results < 0.6 BU/mL, 104 with results from 0.6 to 1.99 BU/mL, 71 with results from 2 to 4.99 BU/mL, and 21 samples with results > 5 BU/mL. For the negative specimens and with results > 5 BU/mL 100% agreement was observed for both methodologies. Remarkably, for samples with results from 0.6 to 1.99 BU/mL with one stage, 65/104 (62.5%) samples were negative to chromogenic method, and similar results were seen for specimens with results from 2 to 4.99 BU/mL with one stage, and 21/71 (30%) were negative to chromogenic method. The concordance of FVIII-IgG4 was evaluated in comparison with both methodologies to evaluate the presence and function of antibodies in the same sample. The evaluation in this step was with 76 specimens from 11 patients under Immune Tolerance Induction (ITI) treatment. Samples from 6 patients had agreement in all three assays. However, for 5 patients (45%) NBA with one-stage had higher titer than expected based on both NBA with chromogenic method and FVIII-IgG4 negative results. For NBA with chromogenic method the FVIII-IgG4 had positive results for 71% (17/24) among samples from 0.60 to 1.99 BU/mL and 90% (9/10) among samples from 2.00 to 4.99 BU/mL. In 41 positive specimens for NBA with one-stage, with a range of 0.60 to 1.99 BU/mL, 12/41 (29%) had negative results for both chromogenic method and FVIII-IgG4, with a range between 2.00 and 4.99 BU/mL, and 6/27 (22%) were negative for both chromogenic method and FVIII-IgG4. In addition, this study showed that FVIII-IgG4 detected in dilutions higher than 1:1,280 showed better agreement with high titer inhibitor (> 5 BU/mL), while FVIII-IgG4 detected in dilutions lower than 1:1,280 was associated with low titer inhibitor (< 5 BU/mL). **Discussion and conclusions:** For the first time, the FVIII-IgG4 and NBA using chromogenic method were evaluated together as a strategy to improve the quality and specificity of inhibitor test. FVIII-IgG4 and NBA chromogenic assay for low titer inhibitors showed reduced false positive results and may be an option for improving the quality of inhibitor investigation.

646 PERFIL DO TRATAMENTO DOS HEMOFÍLICOS GRAVES NASCIDOS A PARTIR DE 2008 ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE HEMOFILIAS E COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS DA UNIFESP

Pinto CMS, Antune SV, Chaves EM, Vilela TS, Guerra MS, Acerbi AC

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Análise do perfil do tratamento dos pacientes hemofílicos graves e o impacto da incorporação da profilaxia nas possíveis complicações características desta condição clínica. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo de levantamento de dados de prontuário dos hemofílicos graves nascidos a partir de janeiro de 2008, considerando modalidade de tratamento (profilaxia primária/ PP, profilaxia secundária/ PS e demanda), aparecimento de inibidor e episódios de sangramentos graves e/ou internação. **Resultados:** O serviço de Hemofilias, ativo desde novembro de 1997, segue 55 hemofílicos graves nascidos a partir de janeiro de 2008, de onde 9% (612/55) são da população total de pacientes e 17,8% (308/55) dos hemofílicos do serviço. Destes 55 pacientes, 40 (86,8%) são portadores de hemofilia A grave (HAG) e 15 (27,2%) de hemofilia B grave (HBG). Dos 15 HBG, 8 (53,3%) estão em PP, com idade entre 1 e 7 anos; 2 (13,3%) estão no tratamento sob demanda, pois têm idade inferior a 10 meses; 5 (33,3%) estão em PS de longa duração (PSLD) por desenvolvimento de articulação-alvo ou sangramentos de repetição pós-trauma, com idade entre 6 e 10 anos. Todos com inibidor negativo. Dentre os 40 HAG, 19 (47,5%) estão em PP, com idade entre 1 e 8 anos; 5 (12,5%) estão em tratamento de demanda, sendo 4 com idade inferior a 1 ano e 1 deles por não aderir à PP; 11 (27,5%) estão em PSLD por sangramentos de repetição ou desenvolvimento de articulação-alvo, com idade de 4 e 10 anos; houve aparecimento de inibidor em 5 (12,5%) pacientes, 4 de alto título (>5 UB), entre 20º e 30º dias de exposição (DE) ao fator, e 1 inibidor de baixo título,

entre 30º e 40º DE. Dos 40 HAG, 2 foram expostos a concentrado de fator recombinante antes do 50º DE e ambos apresentam inibidores, 1 alto e 1 baixo título. Quanto a complicações graves, 4 (7,2%) pacientes apresentaram sangramento de sistema nervoso central (SNC), 3 HAG e 1 HBG; destes, o SNC foi o evento que originou o diagnóstico em 2 pacientes. Outros 2 sangramentos aconteceram após o diagnóstico, mas antes do início da PP, em idade inferior a 2 anos e após trauma TCE. Das 4 internações por sangramento do SNC, 3 foram tratadas fora do serviço de referência, porém sob orientação dos médicos do serviço, com evoluções exitosas. Não houve complicações graves na população estudada. **Discussão:** A mudança no cenário de tratamento da hemofilia no Brasil da última década permitiu que as crianças recém-diagnosticadas tenham seu tratamento focado em qualidade de vida a longo prazo. Observa-se aderência dos pacientes ao tratamento profilático, tanto primário (27/ 49%) quanto secundário (20/ 36,6%). A PS foi adotada nos pacientes com idade entre 4 e 10 anos por aparecimento de articulação-alvo ou sangramentos de repetição pós-trauma. Dos 50 pacientes sem inibidores, 43 (86%) estão em profilaxia, 6 têm idade inferior a 1 ano de vida e ainda não apresentam condições para início de profilaxia e apenas 1 não aderiu à PP. Um paciente em PS apresenta inibidor de baixo título. Dos 4 pacientes que desenvolveram inibidores de alto título, 1 está em imunotolerância (ITI), 2 estão em profilaxia com agente de *bypass* e aguardam ITI e 1 está sob demanda. **Conclusão:** A quase totalidade dos pacientes na faixa etária estudada aderiu ao tratamento profilático. A incorporação da profilaxia a partir de 2011, tanto PP quanto PS, contribuiu para a diminuição significativa das complicações referentes à patologia.

647 PAEQ-HEMOSTASIA, PROGRAMA NACIONAL DE AVALIAÇÃO EXTERNA DA QUALIDADE PARA LABORATÓRIOS DE HEMOSTASIA

Francisco AP[a,b], Aguiari H[a], Paula EV[a], Rezende SM[c], Sternick G[c], Genovez G[c], Colella MP[a], Annichino-Bizzacchi JM[a], Delima-Montalvão SA[a,b], Ozelo MC[a,b]

[a] *Laboratório de Hemostasia e Trombose, INCT do Sangue, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *IHTC "Cláudio L P Corrêa", INCT do Sangue, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[c] *Coordenação Geral do Sangue e Hemoderivados (CGSH), Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brasil*

Introdução: Programas de avaliação externa de qualidade (PAEQ) são ferramentas para avaliação formal da capacidade dos laboratórios em fazer o diagnóstico laboratorial adequado. No Brasil, o diagnóstico laboratorial dos distúrbios da hemostasia ainda é deficiente e embora a participação neste tipo de programa seja obrigatória de acordo com a legislação brasileira, ainda não há no país um PAEQ em hemostasia para diagnóstico de coagulopatias e trombofilias hereditárias ou adquiridas. As diretrizes do *External Quality Assurance in Thrombosis and Hemostasis* (EAQTH) guiam os pré-requisitos básicos para PAEQ nesta área. **Objetivos:** Descrever o PAEQ-Hemostasia, cuja meta é contribuir para a melhoria da qualidade dos laboratórios que atendem indivíduos com distúrbios da hemostasia na rede pública e privada do Brasil. **Método:** Em 2008, foi estabelecida uma parceria entre a Unicamp e a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde para a implantação de um PAEQ-Hemostasia. A primeira etapa foi a aquisição do programa da Federação Mundial de Hemofilia (WFH) para 26 hemocentros durante 2008-2014. A segunda etapa, iniciada em 2011, foi a transferência de tecnologia para a produção das amostras através de cooperação com uma Instituição Britânica UK-NEQAS, reconhecido pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH). A terceira etapa, entre 2014-2016 foi a validação das amostras produzidas no Brasil com distribuição paralela para os laboratórios participantes do UK-NEQAS. A quarta etapa, em curso iniciada em 2017 consiste na implantação final do programa de acordo com as diretrizes do EAQTH. **Resultados:** A primeira etapa do programa possibilitou realizar uma avaliação diagnóstica do país durante sete anos. Foi evidenciado que entre os laboratórios de hemostasia considerados de referência estadual, 81% realizavam o diagnóstico de hemofilia A e B, com variabilidade de resultados de 40%. Apenas 30% dos laboratórios realizavam avaliação diagnóstica para doença de von Willebrand, com considerável oscilação entre os resultados. A segunda e terceira etapas evidenciaram que o PAEQ-Hemostasia foi capaz de produzir amostras de acordo com as diretrizes do EAQTH, com avaliação paralela de três exercícios comparados a amostras provenientes do NEQAS-UK. A correlação entre as duas amostras para FVIII foi 0,37 ($p < 0,0001$), 0,51 ($p < 0,0001$), 0,87 ($p < 0,0001$), para os exercícios 1, 2 e 3 respectivamente. Os testes TP, TTPa, FIX, FVW:RCo e FVW:Ag também foram avaliados. Na quarta etapa, que inclui avaliação fenotípica e genotípica das amostras, a seleção do perfil de pacientes para o primeiro ano do programa já foi estabelecida. A implantação das normas ISO-IEC 17043:2017 e ISO 13528:2015 está em fase de finalização, e contempla obrigatoriedade para este tipo de programa. Uma plataforma online foi estabelecida para a comunicação dos participantes para entrada dos resultados gerados e disponibilização de relatórios de exercícios individuais, bem como relatórios do desempenho dos reagentes comercializados no país. **Conclusão:** O PAEQ-Hemostasia no Brasil apresenta qualidade adequada para um PAEQ na área de hemostasia, de acordo com EAQTH. A implementação definitiva desta ferramenta permitirá ao país avaliar o diagnóstico laboratorial de coagulopatias e trombofilias com amostras de pacientes pré-diagnosticados que permite a avaliação fidedigna dos dados e a realidade deste tipo de laboratório no país.

648 HEMOFILIA A ADQUIRIDA EM PACIENTE IDOSO PREVIAMENTE SADIO, RELATO DE UM TRATAMENTO DE SUCESSO

Gallucci MC, Barbosa LGR[1], Nascimento MCAD[1], Mauad MA[1]

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de hemofilia A adquirida em um paciente idoso previamente sadio. **Material e métodos:** Este estudo foi realizado por meio da coleta de dados do prontuário hospitalar da paciente. **Resultados:** Este relato é de um paciente masculino de 74 anos, previamente hipertenso, que em dezembro de 2017 iniciou com hematomas espontâneos em membro superior esquerdo, pelve e membros inferiores que evoluíram com piora, acometendo todo tronco, principalmente área escapular, com necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva por restrição do padrão respiratório. Exames laboratoriais com hemograma normal, exceto por uma anemia leve, tempo de protrombina normal e TTPa alterado (> 100 segundos). Dosagem do fator VIII: 0,5%, pesquisa de inibidor do fator VIII positiva. Iniciada corticoterapia com metilprednisona 1 grama via endovenosa por 3 dias seguidos de prednisona 1 mg/kg/dia, com posterior realização de complexo protrombínico parcialmente ativado e rituximab 375 mg/m² por semana por 4 semanas, com resolução do quadro clínico e laboratorial assim como desaparecimento do inibidor após 4 meses de tratamento. Não encontrado fator desencadeante. **Discussão:** A hemofilia A adquirida é uma alteração rara da coagulação sanguínea caracterizada pelo aparecimento de anticorpos circulantes contra a atividade pró-coagulante do fator VIII. Essa condição pode ocorrer em idosos sadios, mulheres no pós-parto, pacientes com neoplasias malignas, em associação com doenças autoimunes ou até mesmo estar relacionada ao uso de fármacos. O sangramento nos pacientes com autoanticorpos (hemofilia adquirida) é diferente do observado em pacientes com hemofilia A hereditária e que desenvolvem inibidores. Nesses pacientes, os sangramentos se iniciam na infância e ocorrem nas articulações, nos músculos e em tecidos moles, sendo que a presença de inibidores do fator VIII não aumenta a frequência de episódios hemorrágicos, mas dificulta o controle de tais eventos. Já os pacientes com hemofilia adquirida são habitualmente adultos com hemorragias súbitas, mais graves na pele, em tecido subcutâneo e nos músculos; as hemartroses são menos comuns. O tratamento visa o controle do sangramento, além da redução da produção de autoanticorpos inibidores, e pode ser feito com o uso de complexo protrombínico parcialmente ativo, corticosteroides, imunossupressores tais como a ciclofosfamida e, mais recentemente, rituximab. **Conclusão:** O relato mostra o caso de um paciente idoso que desenvolveu hemofilia A adquirida e que foi tratado com sucesso com uma combinação de metilprednisona, prednisona, complexo protrombínico ativado e rituximab. O diagnóstico precoce é de extrema importância pois, apesar de rara, essa condição é muito grave e com elevada taxa de mortalidade. Dessa maneira, sugerimos que a pesquisa de inibidores adquiridos contra o fator VIII seja realizada em pacientes com fatores de risco que desenvolvem manifestações hemorrágicas na vigência de TTPa prolongado com TAP e contagem plaquetária normais.

649 PERSISTENCE OF ANTI-FVIII IGG4 AND CD4+ IL-21+ AND ABSENCE OF CD19+ IL-10+ MAY BE USED AS A MARKER OF A POOR PROGNOSIS IN IMMUNE TOLERANCE INDUCTION (ITI) TREATMENT FOR HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITOR

Delima-Montalvão SA[a,b], Sambo AL[a], Hosokawa M[a], Della-Piazza M[a], Foschi N[a], Costa-Lima C[a], Yamaguti-Hayakawa G[a], Medina SS[a], Ozelo MC[a,b]

[a] *IHTC "Cláudio L P Corrêa", INCT do Sangue, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

[b] *Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

Introduction: Immune tolerance induction (ITI) is the treatment of choice for hemophilia A patients with high-responding inhibitor, with a 70% success rate. The mechanisms involved in the achievement of factor (F) VIII tolerance and the reasons why some patients present relapse or ITI failure are still unclear. **Objectives:** The aim of this longitudinal study with 5 years of follow-up was to evaluate the distribution of anti-FVIII IgG1/IgG4 and intracellular cytokine 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. The intracellular cytokines were evaluated before and after in vitro FVIII stimulation by flow cytometry. The profiles analyzed were: (1) CD4+ with IL4+/IL5+/IL10+/IL21+/TGFB+; and CD19+ with IL10+ (2) CD4+CD25+FOXP3+ (regulatory T cells); (3) CD19+CD24+CD38+ (regulatory B cells). **Results:** Four patients were analyzed with pre and until 11 different time-points with follow up of 4 to 5 years. Three patients (Patients 1, 2 and 3) achieved success with ITI, while one failed (Patient 4). For all patients, the decrease of inhibitor titer was associated with reduction of anti-FVIII IgG4, which disappeared when patients achieved ITI success. Anti-FVIII IgG4 persisted with high titer in the patient with failure. The frequency of regulatory T and B cells evaluated showed distinct results for pre- and post-ITI, with recovery of normal levels after ITI. The profiles of pro-inflammatory cytokines at the beginning of ITI were IL4 producing CD4+PBMC showing similar results for most patients, with frequency until 4% of cells. The IL5 and IL10 producing CD4+PBMC were not observed. The IL21 producing CD4+PBMC was observed with high values only for patient 2 (22.80%), and TGFB was observed only for patient 1(1.59%). For post-ITI, IL4 and IL5 were almost undetectable. IL10+ was observed for patients 3 and 4. The CD4 + TGF in CD4 + IL21 presents higher levels for the patient that took longer to reach tolerance to FVIII and for the patient who presented failure. The TGFB showed higher results for patients 2 and 4 when compared with patients 1 and 3. After 5 years of ITI, all patients had the inhibitor, IgG4-FVIII and intracellular cytokines CD4+ PBMC and CD19+ PBMC evaluated. Interestingly, the IL10+ producing CD19+ PMBC was higher in all patients who achieved complete success of ITI, and absent for patient 4. **Conclusion:** The IgG subclasses have been studied in different cohorts of the hemophilia A patients, including during ITI treatment. In this study, we determined the distribution of the anti-FVIII IgG1 and IgG4, cytokine and regulatory T and B cells profile in response to ITI treatment. The patients that achieved complete ITI success showed anti-FVIII IgG4 decreased with the increase, CD19+IL10+ and regulatory T and B cells. The knowledge of the tolerance induction mechanism will contribute to proper new strategies to achieve FVIII tolerance. Furthermore, based on previous reports and our results, the persistence of anti-FVIII IgG4 and CD4+ IL21+ and absence of CD19+IL10+ may be used as a marker of poor prognosis for ITI treatment.

650 PERFIL DE GERAÇÃO DE TROMBINA EM PACIENTES COM HEMOFILIA A DE ACORDO COM O GRUPO SANGUÍNEO ABO

Fonseca FML[a], Duarte RCF[a], Chaves DG[b], Carvalho MDG[a]

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

[b] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado de Minas Gerais (Hemominas), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A hemofilia A é uma coagulopatia hereditária ligada ao cromossomo X e é caracterizada pela deficiência ou baixa atividade do FVIII circulante. Como complicações decorrentes da hemofilia têm-se hemorragias em mucosas e em articulações, que podem causar artropatias irreversíveis com perda de movimentação motora. **Objetivos:** Esse estudo teve como objetivo investigar a relação entre o potencial de geração de trombina e o sistema de grupo sanguíneo ABO em pacientes com hemofilia A grave, partindo da premissa de que indivíduos do tipo "não O", ou seja, A, B e AB, apresentam níveis de fator de von Willebrand (FvW) mais elevados em comparação àqueles do grupo "O". Essas alterações nos níveis plasmáticos de FvW podem influenciar na hemostasia do paciente com hemofilia A, já que o FvW e o fator VIII (FVIII) circulam no plasma ligados, o que leva a um aumento no tempo de meia-vida do FVIII. Portanto, alterações nos níveis plasmáticos de FvW também podem influenciar os níveis plasmáticos de FVIII. Para um paciente com hemofilia A, essas variações podem ter consequências na intensidade e/ou na frequência dos sangramentos. **Material e métodos:** Foram incluídos nesse estudo 51 pacientes com hemofilia A moderadamente grave, com atividade do fator VIII < 2% atendidos na Fundação Hemominas. A determinação do grupo sanguíneo foi feita pela técnica de tipagem sanguínea indireta, enquanto o teste de geração de trombina (TGT) foi realizado pelo método de CAT (*Calibrated automated thrombrogram*) incluindo análise dos parâmetros de *lag time*, ETP (*Endogenous thrombin potential*) e *peak*, utilizando 1 pM de fator tissular como agente iniciador da geração de trombina. **Resultados:** Pacientes com hemofilia A do grupo sanguíneo "não O" apresentaram um maior potencial de geração de trombina em relação àqueles do tipo "O", caracterizado por valores significativamente aumentados para ETP e *peak*. As medianas do ETP e *peak* dos pacientes dos grupos sanguíneos não O e O foram significativamente diferentes (625,1 nM/min *vs* 311,6 nM/min, p = 0,018; 35,77 nM/min *vs* 11,95 nM/min, p = 0,007, respectivamente). Não foram observadas diferenças em relação ao parâmetro *lag time*, já que a mediana dos pacientes do grupo sanguíneo não O e O (4,86 min *vs* 4,86 min, respectivamente, p = 0,305). **Discussão:** Estudos prévios reportam que indivíduos do grupo não O apresentam níveis significativamente mais elevados de FvW, o que sugere níveis também mais elevados de FVIII, resultando em maior geração de trombina, o que teoricamente poderia ser um fator importante a considerar quando avaliado o risco de sangramento em pacientes com hemofilia grave, ou mesmo para explicar parcialmente por que alguns destes pacientes têm menor tendência hemorrágica. Esse maior potencial de geração de trombina poderia ser explicado parcialmente pelo possível aumento do FvW plasmático contribuindo para um maior tempo de meia-vida do FVIII residual ou concentrado de FVIII infundido nos pacientes, mantendo a cascata de coagulação mais ativada. **Conclusão:** Os pacientes dos grupos sanguíneos não O apresentaram maior potencial de geração de trombina em comparação àqueles do grupo sanguíneo O.

Suporte financeiro: CNPq, CAPES e FAPEMIG.

651 A COMPOSIÇÃO DO REAGENTE CEFALINA® PODE INTERFERIR NA DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE COAGULANTE DO FVIII:C

Elidio PS, Delima-Montalvão SA, Franscisco AP, Huber SC, Fernandes MC, Aguiari HJ, Soares SMS, Miranda L, Colella MP, Annichinno-Bizzacchi JM

Laboratório de Hemostasia e Trombose, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: O reagente Cefalina®, utilizado no teste de tempo de tromboplastina parcialmente ativado (TTPA), apresenta uma heterogeneidade de composições que pode interferir diretamente na dosagem de fatores avaliados pelo TTPA. Na escolha do reagente correto para a rotina laboratorial, os profissionais são guiados pela informação do fabricante, que apresentam, em sua maioria, avaliação apenas de amostras de indivíduos considerados saudáveis. A participação do laboratório em um programa de controle de qualidade externo auxilia na identificação de problemas com o reagente, que pode não ser adequado para uma rotina específica. O objetivo deste trabalho foi avaliar em paralelo o desempenho dos reagentes, TTPA-SP e TTPA-SS na determinação da atividade de FVIII. **Método:** Para determinação da ati-

vidade de FVIII:C foram utilizados HemosIL®, APTT-SP® (Liquid), HemosIL® SynthASIL®, HemosIL® Factor VIII Deficient Plasma e o equipamento ACLTOP550-IL. **Resultados:** Foram incluídos 90 pacientes: 29 com antecedente de tromboembolismo venoso; 36 com hemofilia; 9 com doença de von Willebrand; e 16 sob investigação de coagulopatias hereditárias. As medianas obtidas para os 90 pacientes com os dois reagentes foram similares, TTPA-SP 65,10 UI/dL (0,10-306,00 UI/dL) e TTPA-SS 62,00 (0,10-229 UI/dL). Quando avaliados de acordo com a doença, os pacientes com tromboembolismo venoso apresentaram diferença significativa entre as duas cefalinas (p = 0,0424), sendo o nível de FVIII maior quando utilizado o reagente TTPA-SP. Em relação aos pacientes com hemofilia grave, 31% (5/16) foram reclassificados de grave para moderado e 75% (6/8) foram reclassificados de moderados para leve quando avaliados com reagente TTPA-SS. Não houve diferença significativa entre os pacientes com diagnóstico de doença hemorrágica ainda não definida e para os pacientes com doença de von Willebrand. O TTPA-SP e TTPA-SS foram avaliados pelo programa de qualidade externa (NEQAS-UK), e observou-se diferença na mediana dos resultados entre as duas cefalinas. As amostras foram de pacientes previamente diagnosticados e enviados a laboratórios na Europa. No programa, o reagente TTPA-SP apresentou resultados de FVIII:C menor quando comparado ao TTPA-SS, subestimando os níveis da proteína. **Discussão e conclusão:** O reagente Cefalina® apresenta dois componentes importantes em sua composição: fosfolipídios e ativadores de contato. Atualmente há uma heterogeneidade na composição deste tipo de reagente, com diferentes fontes e concentrações de fosfolipídios, bem como de ativadores como sílica e ácido elágico. De acordo com o fabricante, o reagente TTPA-SP e TTPA-SS têm o mesmo tipo de ativador, sílica coloidal e o mesmo tipo de fosfolipídio sintético. Os dois reagentes apresentam valores de referência similares quando avaliados em indivíduos saudáveis pelos fabricantes. No entanto, uma diferença significativa foi observada na avaliação de pacientes com diferentes patologias. Este estudo demostra a importância em avaliar a qualidade dos reagentes, bem como a sensibilidade e especificidade em grupos de pacientes. A estrutura do coágulo de fibrina é diferente quando comparamos indivíduos saudáveis e pacientes com deficiência ou aumento de níveis de fatores de coagulação, e desta maneira, um protocolo de validação de reagente deverá incluir níveis normais e patológicos para garantir a escolha certa do reagente de acordo com a necessidade do laboratório.

652 MECANISMOS DE DANOS VASCULARES POR METALOPROTEASES: GÊNESE DAS MANIFESTAÇÕES HEMORRÁGICAS EM ENVENENAMENTOS POR SERPENTES

Cavalcante JDS[a], Filho EJF[a], Lima AC[a], Silvino MRS[b], Silva KSM[c], Cavalcante JDS[a], Lima NTR[d], Silva MS[a], Farias EVL[d], Almeida CAS[e]

[a] *Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdades Integradas de Patos (FIP), Patos, PB, Brasil*
[c] *Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade, Anápolis, GO, Brasil*
[d] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*
[e] *Universidade Federal do ABC (UFABC), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: O presente estudo teve por objetivo elucidar os mecanismos pelos quais as toxinas hemorrágicas de venenos de serpentes danificam a parede de vasos sanguíneos. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica. A identificação dos artigos foi feita através da busca bibliográfica nos bancos de dados informatizados SciELO, LILACS e PubMed, em maio e junho de 2018. Os descritores utilizados na identificação dos artigos em português foram: venenos de serpentes e hemostasia; metaloproteases; toxinas ofídicas e hemorragia com filtro de língua (língua inglesa). **Resultados e discussão:** As *snake venom metalloproteinases* (SVMPs) compreendem uma subfamília de enzimas que dependem de íons metálicos para exercerem suas funções. São classificados em três grupos, de acordo com sua estrutura de domínio: PI, que compreende apenas o domínio metaloproteases; PII, que possuem, além do domínio catalítico, um domínio de desintegrina; e PIII, que apresentam um domínio catalítico seguido por um domínio do tipo desintegrina e um domínio rico em cisteína. As SVMPs interrompem a microvasculatura através da hidrólise da membrana basal e outros componentes da matriz extracelular, causando enfraquecimento da estabilidade mecânica dos vasos sanguíneos e subsequente perda da integridade das células endoteliais e extravasamento de componentes sanguíneos que são afetados dentro de poucos minutos após envenenamento. SVMPs classe P-I variam em sua capacidade de causar hemorragia, e aquelas que causam hemorragia apesentam um potencial baixo para essa atividade, especialmente quando comparado a SVMPs P-III. Seu baixo potencial hemorrágico é justificado pela discreta desorganização das fibras de colágeno por toda a derme e a hipoderme que causam. SVMPs de classe PII apresentam uma localização preferencial na membrana basal dos vasos sanguíneos de forma generalizada no tecido. Essa localização também é observada nas vênulas pós-capilares e nas arteríolas e capilares. Sua localização tecidual é provavelmente uma das principais razões por trás da maior atividade hemorrágica característica das SVMPs de classe PII. A hemorragia induzida por SVMPs hemorrágicas classe P-III está relacionada ao seu acúmulo na membrana basal, causa afrouxamento dos feixes de fibras de colágeno na derme e degradação maciça do colágeno fibrilar na hipoderme, onde ocorre a lesão hemorrágica. A Jararhagin apresenta colocalização com colágeno tipo IV na membrana basal de vênulas e capilares, confirmando a ligação particular que ocorre entre toxinas com atividades hemorrágicas aos componentes da membrana basal, explicando a sua acumulação perto dos vasos sanguíneos. **Conclusão:** Com base nesses resultados, reforçamos que a hidrólise dos componentes da BM, especialmente o colágeno IV, atua como um fator-chave para a indução de hemorragia. Estes resultados reforçam que a ligação aos componentes da BM é uma parte importante da indução de hemorragia por SVMPs de classe PIII. Por fim, verifica-se que maior parte da incidência hemorrágica ocorre na hipoderme.

653 ATIVIDADE ANTICOAGULANTE DE METALOPROTEASES NA HEMORRAGIA DURANTE O ENVENENAMENTO POR SERPENTES

Cavalcante JDS[a], Filho EJF[a], Lima AC[a], Silvino MRS[b], Silva KSM[c], Cavalcante JDS[a], Silva MS[a], Lima NTR[d], Farias EVL[e], Almeida CAS[f]

[a] *Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdades Integradas de Patos (FIP), Patos, PB, Brasil*
[c] *Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade, Anápolis, GO, Brasil*
[d] *Universidade Federal da Paraíba (UFPb), João Pessoa, PB, Brasil*
[e] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*
[f] *Universidade Federal do ABC (UFABC), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: O presente estudo teve por objetivo apresentar uma visão geral sobre a atividade de metaloproteases presentes em venenos de serpentes que interferem na coagulação sanguínea e agregação plaquetária durante o envenenamento ofídico. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica. A identificação dos artigos foi feita através da busca bibliográfica nos bancos de dados informatizados SciELO, LILACS e PubMed, em maio e junho de 2018. Os descritores utilizados na identificação dos artigos em português foram: venenos de serpentes; hemostasia; metaloproteases; coagulação; toxinas ofídicas e agregação plaquetária com filtro de língua (língua inglesa). **Resultados e discussão:** As metaloproteases de veneno de serpentes (SVMPs) são enzimas endoproteolíticas dependentes de íons Zn^{2+} que clivam seletivamente um pequeno número de proteínas-chave na cascata da coagulação sanguínea e na agregação plaquetária. Essa proteólise resulta na ativação ou inativação de proteínas envolvidas nesses processos supramencionados, resultando em distúrbios na coagulação sanguínea e na agregação plaquetária. A inibição da agregação plaquetária induzida por SVMPs apresenta-se de forma multifatorial. São mediadas por ristocetina e colágeno, onde a inibição da agregação plaquetária induzida pela ristocetina é atribuída a uma clivagem direta do FvW em vez do seu receptor GPIb-IX-V. Já a inibição por colágeno é dirigida por interferência com a integrina 2 1, mas não com o receptor GPVI. Mecanisticamente, algumas SVMPs se ligam e clivam proteoliticamente o vWF, colágeno, GPVI ou 2 1. As SVMPs frequentemente induzem hemorragia por meio da degradação das proteínas da matriz e da membrana basal, resultando no rompimento das células endoteliais nas paredes dos vasos sanguíneos. Adicionalmente, o extravasamento de sangue exacerbado dá-se pela a ação de toxinas presentes nos venenos de serpentes, cujas atividades resultam no comprometimento da coagulação sanguínea e agregação plaquetária. Essas toxinas exibem efeitos pró e anticoagulantes ou ativadores e/ou inibidores da agregação plaquetária. As toxinas pró-coagulantes ativam o fator VII, o fator X, o fator V e a protrombina, e, adicionalmente, também atuam diretamente sobre a molécula de fi-

brinogênio. Durante o envenenamento humano, a desfibrogenação sanguínea e a remoção de um número significativo de fatores de coagulação do sangue resultam em incoagulabilidade sanguínea devido a uma coagulopatia de consumo. Além disso, várias SVMPs interferem na coagulação sanguínea e na agregação plaquetária e, portanto, aumentam a hemorragia. Estes efeitos aumentam significativamente a atividade hemorrágica, assim como o veneno. **Conclusão:** Um número de toxinas encontradas na composição do veneno de serpentes se especializaram para atingir vários pontos ao longo da cascata de coagulação e vias de agregação de plaquetas. O comprometimento dos mecanismos da coagulação sanguínea pela ação de toxinas pró e anticoagulantes, bem como a inibição da agregação plaquetária induzidas por ristocetina e colágeno resultante da ação de toxinas ofídicas durante o envenenamento humano, contribuem de forma significativa para o aumento da atividade hemorrágica de venenos de serpentes.

654 ALTA SENSIBILIDADE DO REAGENTE UTILIZADO NO TESTE TTPA PODE RENDER GASTO DESNECESSÁRIO NA ROTINA LABORATORIAL

Aguiari HJ, Delima-Montalvão SA, Miranda LD, Huber SC, Elídio PS, Fernandes MC, Francisco AP, Soares SMS, Colella MP, Annichinno-Bizzacchi JM

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

Introdução: O teste de tromboplastina parcialmente ativado TTPA pode apresentar resultados alterados sem explicação quando avaliamos os níveis dos fatores de coagulação da via intrínseca. Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o desempenho de duas cefalinas de um mesmo fabricante que apresentam a mesma fonte de fosfolipídios e o mesmo tipo de sílica coloidal como ativador. **Método:** Para avaliação do TTPA as cefalinas utilizadas foram APTT-SP® (Liquid) (TTPA-SP) e SynthASIL® (TTPA-SS) e o equipamento foi o coagulômetro ACL TOP 550 (*Laboratory Instrumentation*, IL). **Resultados:** Foram incluídos neste estudo amostras de 101 indivíduos, 57 do quais considerados saudáveis e 44 atendidos no ambulatório de hemostasia do Hemocentro da Unicamp. A mediana no grupo de indivíduos saudáveis foi 29,6 segundos (25,60-38 segundos) para TTPA-SP e 28,6 (23,5-34,8 segundos) para TTPA-SS. Para a interpretação dos resultados, o valor de referência foi determinado para cada reagente de acordo com a especificidade do mesmo e equipamento utilizado. A mediana no grupo de pacientes foi 33,30 segundos (27,20-149,20 segundos) para TTPA-SP e 30,20 segundos (24,40-155,9 segundos) para TTPA-SS. Entre as amostras de pacientes, 13,30% apresentaram resultados discordantes – em geral eles foram anormais para o reagente TTPA-SP e normais para TTPA-SS. Devido a alteração no teste de triagem, estes pacientes foram investigados com testes mais específicos. Um destes pacientes, A. A. C., 31 anos, apresentava na ocasião da investigação laboratorial o quadro clínico de sangramento cutâneos e resultados alterados de TTPA proveniente de outro serviço. Devido à alteração laboratorial inicial com alteração de TTPA com o reagente TTPA-SP, testes mais específicos foram empregados, FVIII 163,60 UI/dL, FIX 100,80 UI/dL, FXI 104,30 UI/dL, FXII 63,20 UI/dL e avaliação de fatores de fase de contato, que apresentou resultado normal. A mesma amostra ao ser avaliada com o reagente TTPA-SS apresentou normalização do tempo de coagulação, que foi coerente com os resultados normais encontrados em todos os fatores da via intrínseca. **Discussão e conclusões:** O processo de validação de reagentes é fundamental para os laboratórios que se preocupam com a qualidade dos testes gerados. Reagentes cefalinas de um mesmo fabricante podem apresentar resultados discordantes e, em alguns casos, promover investigações laboratoriais desnecessárias e com alto custo. Alguns estudos de grande relevância na área clínica-laboratorial provenientes de laboratórios de referência na área mostram que o TTPA-SP apresenta melhor sensibilidade para determinação do teste de FVIII. No entanto, este estudo demostra que a disponibilidade de duas cefalinas em alguns momentos pode auxiliar na resolução de casos de alteração de coagulograma que não apresenta um fenótipo clínico favorável a investigações mais detalhadas, além de render menos custo financeiro e melhor efetividade nas resoluções destes tipos de casos clínicos.

655 CORRELAÇÃO DA ATIVIDADE PLAQUETÁRIA E O POTENCIAL DE GERAÇÃO DE TROMBINA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER E DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

Loures CMG, Silva MVF, Magalhães CA, Fraga VG, Duarte RCF, Souza LC, Caramelli P, Gomes KB, Carvalho MDG

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

A doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência e os fatores de risco apontam para uma contribuição de eventos vasculares no desenvolvimento da doença. As plaquetas também desempenham um papel fundamental na hemostasia e manutenção da integridade endotelial, e em pacientes portadores de DA foram observadas alterações nas funções plaquetárias e uma correlação entre a ativação plaquetária e o declínio cognitivo em pacientes com DA. Na população brasileira, raros estudos foram conduzidos em busca de avaliar o processo hemostático em pacientes com DA ou outros quadros demenciais como demência frontotemporal (DFT) ou mesmo em indivíduos idosos sem comprometimento cognitivo. Neste contexto, o objetivo deste estudo é correlacionar a expressão da p-selectina e parâmetros da geração de trombina em pacientes idosos portadores de DA, DFT e sem demência. Foram recrutados 32 pacientes portadores de DA, 29 pacientes portadores de DFT e 29 controles. A expressão da p-selectina foi realizada por meio do uso do anticorpo monoclonal CD62P e analisado por citometria de fluxo. A geração de trombina foi realizada por meio da técnica de CAT (*Calibrated automated thrombogram*) com a adição de baixa (LTF) ou alta (HTF) concentração de fator tissular em um plasma pobre em plaquetas em que foram avaliados os parâmetros: potencial de trombina endógeno (ETP), *lag-time*, *peak* e t*ime to peak*. A análise de correlação foi efetuada por meio do teste de Spearman utilizando o *software* Minitab 17. As diferenças foram consideradas significativas quando o valor de p foi inferior a 0,05. Na análise de correlação da expressão da p-selectina em MFI e demais marcadores, observou-se uma correlação inversa entre o ETP na condição de LTF (-0,379, $p < 0,00$) e na condição de HTF (-0,194, $p = 0,086$). Plaquetas compartilham com neurônios a produção de APP e enzimas capazes de metabolizar essa proteína sendo a principal via presente em plaquetas a ADAMTS 10 uma α-secretase e BACE-1, uma β-secretase. A via da ADAMTS ao clivar a APP destrói o componente amiloigênico, enquanto a via da enzima BACE-1 leva à produção do peptídeo A e isômeros da APP, sAPP e sAPP. Em pacientes com DA foi observada uma mudança na proporção das vias de processamento da APP levando a um favorecimento da via amiloigênica. Os produtos do processamento da APP plaquetária são estocados nos grânulos e liberados na circulação mediante ativação plaquetária por agonistas como colágeno e trombina, e um dos produtos solúveis da APP plaquetária, a protease *nexin-2/amyloid beta-protein precursor*, é um potente inibidor dos fatores XIa, VII a e Xa. Dessa forma, a presença desses produtos no plasma dos pacientes com DA poderia explicar a correlação inversa e fraca entre a p-selectina e o ETP nas condições LTF e HTF.

Apoio: CAPES, FAPEMIG e CNPq.

656 AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DO PROGRAMA DE IMUNOTOLERÂNCIA EM HEMOFILIA A NO BRASIL: RESULTADOS INICIAIS

Rezende SM[a,b], Silva SJF[b], Sternick G[b], Vormitagg F[b], Pinheiro K[b]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Coordenação Nacional de Sangue e Hemoderivados, Brasil*

Introdução: O tratamento de indução de imunotolerância (ITI) é indicado para pacientes com hemofilia A (HA) congênita que desenvolvem 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 os resultados iniciais 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 maio de 2018. Os participantes elegíveis eram pacientes com HA grave/moderada com inibidores persistentes (2 medições superiores 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 10 UB/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 por kg diariamente. Todos os pacientes/responsáveis assinaram um termo de consentimento. A resposta foi considerada como sucesso total, parcial e falha. **Resultados e discussões:** Até maio de 2018, foram incluídos 366 pacientes no programa de ITI, 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 366 pacientes incluídos, 157 (42,9%) finalizaram a ITI. Destes, 109 (69,4%) pacientes apresentaram resposta, dos quais 68 (62,4%) e 41 (37,6%) obtiveram resposta total e parcial, respectivamente, e 48 (31,5%) pacientes tiveram falha terapêutica. Um total de 23/366 (6,3%) abandonaram o tratamento e 56% dos pacientes realizaram ITI com concentrado de rFVIII. Os estados de Goiás, Espírito Santo, Rio Grande do Sul, Pará e Ceará foram os que apresentaram maior adesão de pacientes, com percentuais atuais de 100%. A região com maior percentual de inclusões foi o Sul, com 87,9%, seguido, respectivamente, pelas regiões Sudeste, Centro-Oeste, Nordeste e Norte, com 84,8% 69,2%, 66,7% e 65,6% do total de inclusões. A média de inclusão de pacientes no período compreendido entre 2012-2017 foi de 49 pacientes/ano. A análise da eficiência da ITI de acordo com o tipo de concentrado de FVIII utilizado, dose e potenciais fatores confundidos encontra-se em andamento. **Conclusão**: Conclui-se que o protocolo de ITI praticado no Brasil foi capaz de erradicar os inibidores em aproximadamente 70% dos pacientes incluídos, sendo que estes não foram selecionados com base em parâmetros que influenciam o sucesso da ITI. Uma vez que este resultado se refere a aproximadamente 50% 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 mais bem representada pela região Sudeste. Destaca-se que esta é a maior população de pacientes em ITI já descrita mundialmente.

657 SUCCESSFUL IMMUNE TOLERANCE IN A YOUNG FEMALE WITH INHIBITOR AND SEVERE HAEMOPHILIA A DUE TO A COMPLEX GENOMIC REARRANGEMENT

Zuccherato LW[a], Roberti MDRF[b,c], Jardim LL[a], Rezende SM[a]

[a] *Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[b] *Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brazil*
[c] *Hemocentro de Goiás, Goiânia, GO, Brazil*

Females are commonly reported as carriers of haemophilia A (HA), since only one X chromosome is affected. Skewed lyonization of X chromosome can be associated with low levels of FVIII (< 5%) in carriers and might require FVIII replacement. Neutralizing antibodies (inhibitors) against FVIII occur in up to 30% of patients but are rarely reported in carriers. Here we report a rare case of a young female presenting very low FVIII levels (< 1%) and high-titer inhibitor development which successfully disappeared after Immune Tolerance Induction (ITI). A 10-month-old female was referred due to bruises and hemarthrosis. There was no family history of HA nor other bleeding disorder. The proband showed a normal prothrombin time and a prolonged activated partial thromboplastin time. FVIII:C levels were 0.6% and the inhibitor titer at diagnosis was < 0.6 BU/mL. Von Willebrand factor activity and antigen were unremarkable. FVIII:C levels of her father and mother were 85% and 79%, respectively. The inverse-shifting PCR F8int22 showed a carrier status in the proband, with family members testing negative. F8 exome sequencing of the patient showed a heterozygous state of two synonymous variants and a heterozygous benign mutation. A high-resolution karyotyping test showed a large deletion of the long arm of one X chromosome of the proband [46, X, del (X) (q22)]. The father presented a normal karyotype, and the mother's was not performed. Prophylaxis was initiated with 25 UI of recombinant (r) FVIII 3 times a week. After 25 exposure days (ED) a high-titer inhibitor (25.6 BU/mL) was detected. Interestingly, inhibitor detection was observed 5 weeks after influenza A intramuscular vaccination. FVIII concentrate was stopped and she was treated exclusively with on-demand NovoSeven® RT (Novo Nordisk Inc., New Jersey, USA) until inhibitor titer decreased below 10 BU/mL. ITI was initiated with pd FVIII (Octavi SDOptimum®; Octapharma, Lachen, Switzerland); and inhibitor titer was negative after 18 months of ITI. Partial response was confirmed by FVIII half-life of 14.5 hours and FVIII recovery of 58.6%. She restarted prophylaxis with rFVIII (Advate®; Shire, Basingstoke, England) 40 UI/kg/day, 3 times a week, currently maintaining sustained inhibitor titer below 0.6 BU/mL. Our report demonstrates that HA carriers with severe phenotype can develop neutralizing antibodies against FVIII, and that ITI can represent an effective approach. We suggest that HA carriers, particularly those who require FVIII replacement, should be regularly screened for FVIII inhibitors.

658 AVANÇOS NO TRATAMENTO DA HEMOFILIA B: NOVOS *INSIGHTS* SOBRE A APLICAÇÃO DA TERAPIA GÊNICA

Filho EJF[a], Albuquerque CC[a], Farias EVL[b], Silva KSM[c], Almeida RMS[a], Vital RF[a], Cavalcante JDS[a], Nascimento TEGD[b], Rodrigues JES[a], Batista MS[a]

[a] *Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*
[c] *Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ), Anápolis, GO, Brasil*

Objetivo: O presente estudo teve por objetivo apresentar os principais avanços já documentados na literatura, com o propósito de relatar o tratamento das hemofilias utilizando a terapia gênica. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica. A identificação dos artigos foi feita através da busca bibliográfica nos bancos de dados informatizados SciELO, LILACS e PubMed, entre junho e julho de 2018. Os descritores utilizados na identificação dos artigos em português foram: hemofilia; terapia gênica; e tratamento. Utilizou-se filtro de língua (língua inglesa). **Resultados e discussão:** A hemofilia é considerada um excelente candidato a ser tratado com a terapia gênica. Sua eficácia terapêutica simples e fácil de quantificar clinicamente e de forma laboratorial. Os avanços na aplicação da terapia gênica permitem melhorar níveis de proteína plasmáticas, contribuindo para regulação do tempo de coagulação. Até agora, pequenos ensaios clínicos foram realizados, porém mesmo com grandes avanços científicos no campo da terapia genética para a hemofilia, tal terapia levará um longo período de tempo para que se torne eficaz e segura para uso generalizado. Com base em vetores virais como vetores adenovirais, oncorretrovirais parecem seguros, porém estes não são adequados para sustentar a expressão de genes até que alcancem um nível terapêutico. Os vetores virais adenoassociados recombinantes (AAV) têm se mostrado promissores para utilização na terapia genética de hemofilia. Esses vetores apresentam melhor perfil de segurança já que o AAV selvagem nunca foi associado a doenças humanas. Ensaios terapêuticos para hemofilia B foram realizados com vetores AAV, no entanto o aumento sustentado dos níveis significativos de FIX no plasma não foi observado. Um outro vetor, o AAV2, tem cassete de expressão específica do fígado e já foi testado infundido na artéria hepática. Doses baixas e intermediárias do vetor foram seguras, mas assim como o vetor AAV, o AAV2 também não resultou em um aumento detectável nos níveis plasmáticos de FIX. Segundo o vetor de entrega de genes terapêuticos utilizado, o gene pode ser integrado de forma estável no alvo de cromossomos celulares ou permanecer no núcleo da célula como DNA epissômico. Assim, para entregar o gene FVIII ou FIX diretamente *in vivo*, como hepatócitos ou células musculares esqueléticas, uma alternativa é entregar os genes do fator de coagulação em células progenitoras, como células-tronco hematopoiéticas. **Conclusão:** O trabalho para levar essas terapias pioneiras aos pacientes está apenas começando. Ao avaliar uma tecnologia nova, é útil considerar o que sabemos e o que não sabemos como um exercício de avaliação de risco. O objetivo final da terapia genética para a hemofilia é alcançar um alto nível expressão do fator de coagulação e uma correção estável do fenótipo de sangramento. Encontrar uma cura para a hemofilia requer a entrega das construções para as células-alvo apropriadas e a otimização do cassete de expressão do FIX de coagulação.

659 PREVALÊNCIA DAS HEMOFILIAS A E B E REALIZAÇÃO DO TESTE DE TRIAGEM NA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL

Filho EJF[a], Albuquerque CC[a], Farias EVL[b], Vital RF[a], Silva KSM[c], Cavalcante IIL[a], Rodrigues JES[a], Almeida RMS[a], Cavalcante JDS[a], Batista MS[a]

[a] *Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*
[c] *Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ), Anápolis, GO, Brasil*

Objetivo: O presente estudo teve por objetivo apresentar o perfil epidemiológico de casos de hemofilias A e B segundo as últimas atualizações do Ministério da Saúde do Brasil. **Método:** A pesquisa foi realizada mediante busca nas bases de dados informatizados SciELO, LILACS e PubMed, em maio e junho de 2018. Os descritores utilizados na identificação dos artigos foram: "desordens hemorrágicas hereditárias" (de forma integrada); coagulação; hemofilias; e epidemiologia (de forma individualizada). **Resultados e discussão:** A hemofilia é um distúrbio hereditário que resulta em hemorragias resultantes da deficiência quantitativa de fator VIII (hemofilia A) ou de fator IX (hemofilia de coagulação). As principais manifestações clínicas são os sangramentos, que podem ocorrer de forma espontânea ou induzida, apresentando gravidade que pode variar em severa, moderadamente severa e leve. Integrando dados a nível mundial, o *Hemophilia's Annual Global Survey* apresenta a notificação de 295.866 casos de distúrbios hemorrágicos, sendo 184.723 casos de hemofilias. Entre estes, 12.119 casos de hemofilias estão lotados no Brasil, onde as hemofilias A e B apresentam uma prevalência de 9.908 e 1.948 casos até a última atualização publicada pelo Ministério da Saúde (2015). A região Nordeste apresenta a segunda maior prevalência de casos no Brasil, onde destacam-se os estados de Alagoas, Paraíba, Pernambuco, Piauí e Ceará, que apresentaram valores superiores à prevalência esperada para hemofilia A, variando de 1,3/10.000 homens (Pernambuco), 1,2/10.000 (Alagoas e Piauí) e 1,1/10.000 (Paraíba e Ceará). É relevante mencionar que houve aumento do coeficiente de 2014 para 2015 nos estados de Alagoas, de 1,1 para 1,2; Piauí, de 1,1 para 1,2; e Sergipe, de 0,8 para 0,9. No que se refere à prevalência da hemofilia B, é possível que haja um sub-registro/subdiagnóstico. Estima-se que esse sub-registro seja de aproximadamente 30%. Entretanto, é possível que isto seja, em parte, devido ao ponto de corte da prevalência da hemofilia B utilizado no perfil de divulgação do MS, de 1:35.000 homens. Assim, Pernambuco apresenta uma prevalência de 1,0/35.000 homens; Alagoas, 0,8/35.000; e a Paraíba, 0,5/35.000. Com relação à informação sobre inibidores em hemofilia A, chama a atenção o alto percentual de pacientes não testados e/ou sobre os quais não se dispõe de informações no sistema nos estados Sergipe (97,89%) e Bahia (56,04%). Do ano de 2014 para 2015, houve redução nos percentuais de pacientes não testados para inibidor (teste de triagem) e/ou sem informação no Maranhão, de 49,72% para 35,94%. Com relação à informação sobre inibidores em hemofilia B, destaca-se os altos percentuais de pacientes não testados e/ou sem informação sobre inibidor no sistema nos estados de Sergipe (88,89%) e Bahia (58,33%,). **Conclusão:** Considerando que o Brasil apresenta-se como o terceiro país com maior número de prevalência de hemofilia e que a segunda maior prevalência de casos concentram-se na região Nordeste, bem como os altos percentuais de pacientes não testados e/ou sem informação sobre inibidor, torna-se perceptível a importância de campanhas que abordem previamente a sociedade sobre a atuação do distúrbio e a necessidade de criação de programas de acompanhamento genético de hemofílicos e portadores visando promover a prevenção de genótipos responsáveis por estas enfermidades por meio da identificação prospectiva ou retrospectiva das uniões que sejam capazes de produzir tais alterações.

660 CARTILHA INFORMATIVA SOBRE PREVENÇÃO DE ACIDENTES DOMÉSTICOS E SEUS PRIMEIROS SOCORROS PARA PORTADORES DE HEMOFILIA E SEUS CUIDADORES

Correa DA[a], Correia JS[b]

[a] *Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*

Introdução: A hemofilia A e B são desordens hereditárias da coagulação que resultam da deficiência dos fatores de 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 do fator 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 de 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 pela prática dos primeiros socorros em hemorragias até a chegada do socorro especializado, desta forma evitando hemartroses de repetições causados por trauma e sérias complicações dos sangramentos e grandes hemorragias. **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão literária, que foi buscada em livros, artigos e revistas, presentes na base de dados LILACS (Índice da Literatura Científica e Técnica da América Latina e Caribe) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), que se encontram na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS-Bireme), no período de 2005 a 2015, utilizando os seguintes descritores: hemofilia; acidentes domésticos; primeiros socorros; e promoção de saúde. São abordados neste material a casa segura: para cada cômodo da casa, são apresentados seus riscos de acidentes e dicas de prevenção, os primeiros socorros. Além da administração do fator deficiente, são abordados o que fazer e que não devemos fazer diante de sangramentos tais como cortes na pele, hematúria, epistaxe, hematomas, sangramento na língua e boca e outros, além dos primeiros cuidados 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 de fácil compreensão para que, através da prevenção dos acidentes ou primeiros socorros, chegue-se a uma redução da incidência de hemartroses de repetição causadas por traumas, reduzindo internações hospitalares e mortalidade que estão relacionadas a esses agravos. A divulgação deste material se 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, e esses acidentes poderiam ser prevenidos com cuidados simples como orientação familiar e mudança no espaço de casa. Para o portador de hemofilia, a prevenção desses acidentes é imprescindível, pois 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, desta forma trazendo mais qualidade de vida para o portador de hemofilia.

Referências:

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A end B. Lancet. 2003;361(9371):1801-9.
2. Kulkarni R, Soucie JM. Pediatric hemophilia: a review. Semin Thromb Hemost. 2011;37:737-44.
3. Pacheco LR, Wolff ALP. Ortopedia e fisioterapia em hemofilia. 1 edição. Minha editora, Barueri-SP, 2013.

661 MÉTODO PILATES COMO ALTERNATIVA DE PREVENÇÃO DE LESÕES EM PORTADOR DE HEMOFILIA: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Correia JS[a], Correa DA[b]

[a] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), João Pessoa, PB, Brasil*

Objetivos: Sinalizar a contribuição do método Pilates como alternativa de prevenção de lesões, fortalecendo a musculatura, as articulações e trabalhando a propriocepção. **Materiais e métodos:** Trata-se de um menor de 13 anos portador de hemofilia A grave que realizou o método para prevenção e fortalecimento das articulações, num estúdio de Pilates para reabilitação, duas vezes por semana, com duração de 50 minutos de atendimento, durante 20 sessões, sendo acompanhado por fisioterapeuta. O atendimento tem três fases: alongamento, aquecimento e exercícios nos aparelhos. O alongamento era realizado de forma ativa em posição ortostática, alongamento da coluna

vertebral, membros superiores e membros inferiores; na fase de aquecimento, eram realizados exercícios no tatame, como ponte e agachamento com auxílio da bola suíça, com 10 repetições cada; na fase de exercícios, era realizada nos aparelhos (barril, *cadillac*, *reformer* e *chair*); realizados exercícios para membros superiores, como cotovelo e ombro, e membros inferiores, quadril, joelho e tornozelo; para o movimento de flexão, extensão, adução e abdução e ainda da coluna vertebral, com séries de 2 ciclos de 10 repetições cada movimento; como também as musculaturas envolvidas, trabalhando o corpo de forma global, associado também à respiração diafragmática. **Resultados:** O paciente relatou resultados positivos da prática, primeiramente com a qualidade do sono melhorada, diminuição das algias pelo corpo em 90% (SIC), concentração, memória, melhora do equilíbrio, flexibilidade e força, para ganhos de força muscular que levaram à diminuição no número de quedas. Foi verificado, através do aumento das molas nos aparelhos, o aumento da flexibilidade, e o aumento da amplitude de movimento foi verificado através da goniometria, sendo benéfico para redução de acidentes domésticos, assim como também de uma forma geral a melhora da qualidade e vida e das AVDS. **Discussão:** O exercício físico tem se tornado um componente essencial para o hemofílico, sendo parte importante da manutenção da saúde articular, prevenindo possíveis danos. Existe a importância da atividade física regular, acrescentando melhora na qualidade de vida da pessoa com hemofilia. Essa prática é importante para manter uma resistência muscular aumentada, tornando as articulações estáveis, saudáveis e sem limites na amplitude de movimento, melhorando assim a aptidão física do hemofílico. **Conclusão:** A prática esportiva é capaz de promover uma suficiente resistência muscular com eficiente propriocepção, diminuindo o risco de lesão articular em razão de episódios de sangramento, pois a resistência muscular ajuda na absorção de energia capaz de afetar a estrutura articular.

662 LANDSCAPE OF INTRON 1 AND INTRON 22 INVERSIONS IN SEVERE HAEMOPHILIA A PATIENTS AND INHIBITOR DEVELOPMENT

Zuccherato LW[a], Santos SME[a], Camelo RM[a], Jardim LL[a], Chaves DG[b], Rezende SM[a]

[a] *Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[b] *Fundação Hemominas, Belo Horizonte, MG, Brazil*

Hemophilia A (HA) is an X-linked disorder due to deleterious mutations in the factor VIII (FVIII) gene (F8). A recurrent inversion, originated by a homologous recombination event within the F8 intron 22 and its extragenic inversely oriented copies (Inv22-1 and Inv22-2), accounts for about 45% of severe HA worldwide. The inversion of intron 1 (Inv1) is the second recurrent F8 disruption, with 4.5% of prevalence among severe patients. The main clinical complication of severe HA is the development of neutralizing antibodies (inhibitors) against FVIII, occurring in up to 30% of patients. Environmental and genetic components are known risk factors for inhibitor development, including the molecular architecture of F8 (large deletions, inversions and nonsense variants), as well as ethnicity, family history of inhibitors and, maybe, the type of the infused FVIII concentrate. To explore the molecular features related to inhibitor development, we included 144 severe HA patients from the state of Minas Gerais, Brazil, focusing on the genetic frequencies of Inv1, Inv22-1, and Inv22-2. Patients were sorted as inhibitor positive (inh+) based on the detection of inhibitor (at least three inhibitor tests with titer > 0.6 Bethesda Units [BU]/mL) and negative (inh-) when inhibitor titers were < 0.6 (BU)/mL after 75 exposure days (ED) to FVIII. Chi-squared and Fisher's exact tests' analyses were performed for groups' comparison. Out of 144 patients with severe HA genotyped for Inv1, Inv22-1, and Inv22-2, 59 patients (41%) were inh+ and 85 (59%) were inh-. When all patients are considered, 6.9% (10/144), 25.7% (37/144) and 10.4% (15/144) of patients presented Inv1, Inv22-1 and Inv22-2 inversions, respectively. Other mutations (single base substitution, small and large deletions, etc.) represented 56.9% (82/144) of the causative variations. When patients are sorted by inh+ and inh- groups, a significant change in the frequencies is observed ($p = .009$, Fisher's exact test). The Inv1, Inv22-1 and Inv22-2 increased in the inh+ group: 13.6% (8/59), 27.1% (16/59) and 15.3% (9/59), respectively. Conversely, these structural mutations decreased in the inh- group, with 2.4% (2/85), 24.7% (21/85) and 7.1% (6/85) for Inv1, Inv22-1 and Inv22-2. Inv1 ($p = .006$, Fisher's exact test) and Inv22-2 polymorphism ($p = .035$, χ^2 test) are statistically higher in the inh+ group when compared to the other mutations. This is the most complete overview of these canonical inversions in severe hemophilic Brazilian individuals, and the noteworthy frequency of Inv1 might represent a trend of the molecular feature of inhibitor development in this HA population.

663 EFEITOS DA BANDAGEM FUNCIONAL SOBRE A HEMARTROSE DE INDIVÍDUO HEMOFÍLICO: UM RELATO DE EXPERIÊNCIA

Matos LRRS[a], Linhares CAT[b], Nicácio JM[a], Araújo TS[b], Moreira MB[c], Rodrigues LV[a], Bezerra NKMS[a]

[a] *Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU/UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil*
[b] *Faculdade São Francisco de Juazeiro, Juazeiro, BA, Brasil*
[c] *Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU/UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil*

Objetivo: Relatar a experiência de um caso no qual se utilizou a bandagem funcional sobre a hemartrose em indivíduo hemofílico. **Material e métodos:** Esse estudo é um relato de experiência de caráter descritivo que se desenvolveu no Ambulatório de Reabilitação do Hospital de Ensino Dr. Washington Antônio de Barros – HU/UNIVASF, em Petrolina-PE, em novembro de 2016. O caso apresentado trata-se de um menino com 2 anos de idade, com histórico familiar de hemofilia, mas o mesmo não possuía diagnóstico fechado. Veio com relato de hemartrose traumática em joelho esquerdo desde agosto de 2016, no qual realizaram cirurgia aberta para drenagem de sangramento articular, havendo piora do quadro, apresentando dor segundo escala analógica da dor (10/10), aumento de volume articular (++++/IV), limitação funcional com perda de 50 graus para extensão e apresentando 100 graus para flexão de joelho, marcha claudicante com o membro inferior esquerdo em abdução de quadril e flexão de joelho. Foram realizadas 6 aplicações exclusivamente da bandagem funcional por não haver diagnóstico para hemofilia estabelecido, com troca a cada 3 dias, na qual 3 aplicações foram com finalidade circulatória e, dessa forma, as fitas foram dispostas no sentido da circulação linfática, desde o joelho até a região inguinal, e as outras 3 aplicações tiveram o objetivo tonificante, para ganho de extensão. **Resultados:** Observou-se redução total da dor (0/10), ganho de 45 graus de extensão de joelho e 30 graus para flexão de joelho, além do restabelecimento da marcha normal. Importante deixar a observação que o paciente foi logo após diagnosticado com hemofilia A grave. **Discussão:** Além das modalidades fisioterapêuticas comumente abordadas para o tratamento da hemartrose, existe uma técnica denominada *Kinesio Taping*, ou bandagem funcional, que, de acordo com os efeitos fisiológicos propagados pelo seu criador, pode se tornar uma terapia coadjuvante no tratamento da hemartrose, onde esse novo método emergiu recentemente como uma opção viável no tratamento de déficits musculoesqueléticos e neuromusculares, corroborando assim com os achados deste relato. Os efeitos fisiológicos da bandagem funcional incluem diminuição da dor (através de mecanismos endógenos analgésicos), restauração da função muscular, apoiando músculos enfraquecidos, remoção do congestionamento de fluido linfático ou hemorragias sob a pele e correção do desalinhamento das articulações através da redução de espasmos musculares, indo de encontro aos achados do estudo de caso. De acordo com a literatura, após a aplicação da fita há um aumento do espaço entre a pele e os músculos e, uma vez que a pele é levantada, o fluxo de fluido sanguíneo e linfático é normalizado, contribuindo para explicar a redução do volume articular do paciente deste trabalho. **Conclusão:** Apesar de ser uma técnica que ainda está em estudo, o tratamento com a bandagem funcional demonstrou ser benéfica nesse relato de caso e pode ser uma alternativa viável e coadjuvante para a reabilitação de indivíduos hemofílicos com hemartrose, acelerando o processo de redução do sangramento articular e redução dos danos funcionais causados e, dessa forma, pode promover redução de custos e os gastos dispendiosos que o Sistema de Saúde possui com o tratamento destes sangramentos.

664 SÍNDROME HELLP E PROPOSTA DE PROTOCOLO DE SUPORTE HEMOTERÁPICO

Araújo DGB[a], Araújo MB[b], Araújo MB[c], Chung HNL[d]

[a] *Maternidade Darcy Vargas, Joinville, SC, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[c] *Universidade da Região de Joinville, Joinville, SC, Brasil*
[d] *Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Itajaí, SC, Brasil*

Objetivos: Realizar revisão de literatura sobre a síndrome HELLP, de extremo risco de vida para gestantes e suas complicações hematológicas. Propor protocolo de suporte hemoterápico no tratamento da síndrome HELLP. **Metodologia:** Realizada revisão a partir dos descritores em saúde: síndrome HELLP; Hemorragia Pós-parto; Eclâmpsia; Transfusão de Sangue. Além do uso racional de sangue, adaptada à experiência do Serviço de Hemoterapia da Maternidade Darcy Vargas com proposta de protocolo de suporte hemoterápico. **Resultados:** Síndrome HELLP é um transtorno específico da gravidez, de prognóstico reservado caracterizado por hemólise (H), elevação de enzimas hepáticas (EL) e baixa contagem de plaquetas (LP). Associada à pré-eclâmpsia, apresenta taxa de mortalidade estimada em 24% dos casos, elevando-se a 40% quando acontecem fora de serviços terciários. Acomete multípara com idade mais avançada, cor branca e mau passado obstétrico. Classificada em completa (plaquetas abaixo de 100.000/mL, DHL 6.000 UI e/ou bilirrubina 1,2 mg/dL e/ou esquizócitos, TGO 70 UI/L) e incompleta (apenas um ou dois acima presentes). A síndrome hipertensiva específica da gestação (SHEG) é uma ocorrência de grande morbimortalidade materna e perinatal, possuindo uma elevada taxa de incidência e de prevalência no nosso país, ocupando o primeiro lugar dentre as afecções próprias do ciclo grávido-puerperal e a primeira causa de morte e materna, principalmente quando se instala em uma de suas formas graves, como a eclâmpsia e a síndrome HELLP. Alterações hematológicas são decorrentes da ação vasoconstritora da endotelina, pró-coagulantes e tromboxano A2, ocasionando vasos de alta resistência, redução do fluxo vascular e hipóxia, liberação de substâncias pró-inflamatórias e lesão precoce do endotélio, agregação plaquetária e alteração de síntese de prostaglandinas. Observa-se importante ativação leucocitária na circulação materna e aumento da destruição plaquetária. A liberação de fator de von Willebrand leva à trombocitopenia de consumo, além da microangiopatia trombótica. A discrasia sanguínea concomitante prolonga o tempo de protrombina e tromboplastina parcial ativado, levando à coagulação intravascular disseminada e aumento de degradação de fibrinogênio e D-dímero. A hemólise microangiopática leva à necrose hemorrágica multifocal. Baseado na fisiopatologia, no uso racional do sangue e na experiência do serviço, foi proposto protocolo hemoterápico: reserva cirúrgica – concentrado de hemácias (10-15 mL/kg de peso); plasma fresco congelado (10 mL/kg de peso); concentrado de plaquetas – aférese (01 unidade) ou randomizadas (01 unidade/ 10 kg de peso). Crioprecipitado (01 unidade/ 10 kg de peso) conforme dosagem de fibrinogênio. Controle intra e pós-operatório: solicitar hemácias conforme sangramento intraoperatório, com controle hematimétrico após cada unidade transfundida. Prescrever plasma para cada 10 unidades de hemácias infundidas (protocolo de transfusão maciça). **Discussão:** Toxemia gravídica é um termo utilizado há muitas décadas inapropriadamente para definir esta doença, pois se pensava que havia interferência de agentes tóxicos na circulação sanguínea causando os distúrbios hipertensivos, consagrando-se assim, universalmente pelo seu uso corrente. **Conclusões:** Realizada revisão sobre síndrome HELLP, enfatizando distúrbios sanguíneos. Proposto protocolo de suporte hemoterápico para o atendimento a síndrome HELLP em uma maternidade de alto risco.

665 RELATO DE CASO: AVALIAÇÃO GRÁFICA DE COAGULAÇÃO – TAP COM FIBRINOGÊNIO BAIXO

Myazi MEL, Mourad SC, Oliveira LAM, Bassitt RP

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: O tempo de protrombina (TP) é um teste que determina o tempo de formação do coágulo de fibrina após a adição do fator tecidual (III) e de cálcio no plasma com citrato a 37 graus. Inicia-se uma reação em cascata com os fatores VII (FVII), fator X (FX) e fator V (FV) que ativam o fator II (FII). O TP avalia a atividade dos fatores II, VII e X que são dependentes de vitamina K. Devido aos diferentes tipos de fator tissular utilizados na obtenção do reagente de TP, a Organização Mundial da Saúde preconizou o uso da razão de normatização internacional (INR). Esta padronização é feita por meio da determinação do ISI (índice de sensibilidade internacional) de cada reagente, com o qual pode-se calcular o INR. Assim, o INR é um modo de expressar o TP corrigido para acompanhamento de pacientes com uso de anticoagulantes orais. **Objetivo:** Relatar um caso cujo processamento do TP não ocorreu por falha no coagulômetro e quais os procedimentos para a realização do processamento adequado do TP. **Relato de caso:** O paciente foi admitido no hospital, proveniente da oncologia, apenas com solicitação de creatinina, hemograma, TP, TTPa, TGO e TGP. Dentre esses exames, apenas o hemograma apresentou uma discreta plaquetopenia. O resultado do TTPa foi normal (R 0,90), mas o coagulômetro não apresentou a leitura do TP. O equipamento utilizado para medir o TP é o ACL, que se baseia no método coagulométrico-turbidimétrico, ou seja, na formação do coágulo de fibrina, medida através da mudança na densidade ótica. Antes de liberar um resultado, o equipamento realiza a checagem de alguns parâmetros fundamentais para fornecer um resultado confiável, como o pico da primeira e segunda derivada, relativos ao pico de velocidade máxima da reação e ao pico de aceleração máxima da reação, e um pico mínimo. No caso em questão, ao verificar o motivo da não liberação do resultado, foi checada a curva e notou-se a inexistência do pico mínimo e dos picos da primeira e segunda derivada. Porém, analisando a escala de reação, verificou-se não se tratar de um resultado muito alterado. Como havia a suspeita de contaminação, foi solicitado nova amostra e, na nova coleta, o perfil analisado manteve-se; uma terceira amostra foi solicitada. A terceira amostra, antes de ser centrifugada, foi processada no equipamento de *point of care*, *Cascade POC*, que possui metodologia similar a outros testes de TP. O resultado obtido foi de 1,5 INR. Verificando este resultado, o fibrinogênio foi dosado juntamente com o TAP, que obteve um resultado de 36 mg/dL. Nota-se que o reagente utilizado para a realização do TAP no ACL é o PT-Fibrinogen HS Plus, que pode ser afetado por produtos de degradação de fibrinogênio/ fibrina e/ou dosagem de fibrinogênio baixa (até 40). Logo, foi possível a liberação do resultado correto de INR no laudo, com observação da limitação do teste e o resultado do fibrinogênio, de modo a auxiliar na clínica médica. **Conclusão:** Esta nova geração de equipamentos, apesar de suas limitações, enfatiza a valia da interpretação gráfica, bem como da análise pré-analítica, uma vez que também realiza a avaliação do índice de hemólise, icterícia e lipemia. Destarte, observou-se a importância da avaliação dos gráficos de coagulação. Outrora estes gráficos foram bem difundidos na utilização da tromboelastometria, porém muito pouco utilizados na avaliação coagulométrica.

666 CONCEPÇÃO SOBRE HEMOFILIA DOS PROFISSIONAIS DE INSTITUIÇÕES DE ENSINO DE UMA REGIÃO DO NORDESTE BRASILEIRO

Matos LRRS[a], Moreira MB[b], Nicácio JM[a], Linhares CAT[c], Araújo TS[c], Silva MCM[a]

[a] *Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Hospital Universitário da Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU/UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil*
[b] *Faculdade São Francisco de Juazeiro, Juazeiro, BA, Brasil*
[c] *Universidade Federal do Vale do São Francisco (HU/UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil*

Objetivo: Descrever a concepção sobre hemofilia dos profissionais de instituições de ensino da rede pública em uma região do nordeste brasileiro. **Material e métodos:** Trata-se de uma pesquisa qualitativa, com abordagem descritiva e exploratória, aprovada pelo comitê de ética sob CAAE 80626117300005196, que se desenvolveu de fevereiro a junho de 2018, na qual foram entrevistados profissionais de instituições de ensino da rede pública do estado de Pernambuco que atuam diretamente com alunos hemofílicos da Educação Infantil e Ensino Fundamental, atualmente acompanhados no Centro Tratador de Coagulopatias Hereditárias do Hospital de Ensino Dr. Washington Antônio de Barros – HU/UNIVASF. Foi realizada uma entrevista com roteiro semiestruturado contendo perguntas objetivas e subjetivas relacionadas ao conhecimento sobre a hemofilia em instituições das seguintes cidades de Pernambuco: Petrolina, Santa Maria da Boa Vista, Cabrobó, Trindade e Lagoa Grande. **Resultados:** No total de 10 instituições de ensino visitadas, foram realizadas 40 entrevistas, nas quais os

participantes concordaram em participar da pesquisa mediante assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Observou-se que a maior parte dos entrevistados não sabia definir hemofilia e nem tinha noção do que se tratava. Poucos souberam definir ou tinham alguma noção, pois nestes casos o familiar do hemofílico tentava explicar. A maioria dos indivíduos também não sabia de que forma podia haver sangramento e nem de que forma reconhecê-lo em um hemofílico, bem como não sabiam o que fazer como medida de primeiros socorros quando houvesse percepção de um sangramento. Quando foi questionado aos profissionais se já houve alguma capacitação sobre hemofilia nas instituições, foi unânime a resposta negativa. Também quando se perguntou sobre o que deveria ser feito para divulgar melhor o assunto, todos enfatizaram a importância de capacitações, formações e palestras sobre o assunto. **Discussão:** O Brasil é a quarta maior população do mundo em indivíduos com hemofilia, só ficando abaixo dos EUA (1ª), Índia (2ª) e China (3ª) e, portanto, existe uma imperiosa necessidade de divulgação e capacitação sobre o tema, não só em instituições de saúde, mas também para profissionais de ensino que convivem no dia a dia com hemofílicos e que desta forma possam ajudar o reconhecimento de um sangramento imediato, bem como tomar as medidas cabíveis. A educação inclusiva tem sido cada vez mais difundida na sociedade, porém no aspecto prático, há uma fragilidade na formação do docente e dos profissionais das instituições de ensino, onde estes não possuem vivência prática nesta área, havendo uma defasagem na formação do professor para educação especial e destes outros profissionais. É importante que a escola tenha um bom entendimento dos possíveis problemas e deve construir uma relação de confiança mútua entre os profissionais da instituição de ensino e o aluno. Um portador de hemofilia deve se aproveitar e se beneficiar da escola tanto quanto qualquer outro indivíduo. **Conclusão:** Os profissionais de instituições de ensino necessitam ser capacitados sobre o tema, de forma que possuam um melhor entendimento sobre a disfunção e que dessa forma saibam reconhecer sangramentos e reagir com os cuidados necessários de forma imediata, reduzindo os efeitos deletérios e riscos de sangramento em uma pessoa hemofílica.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: TROMBOSE

667 AGENESIA DE VEIA CAVA INFERIOR ASSOCIADA A TROMBOSES VENOSAS PROFUNDAS: RELATO DE CASO

Fernandes-Júnior IO, Magalhães APS, Souza GRM, Silva JF, Vivas YAV, Mundim AV, Grunewald STF, Ferreira AA

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

Introdução: A agenesia da veia cava inferior é uma anomalia congênita bastante rara, reconhecida como fator de risco de trombose venosa de membros inferiores. A etiologia é controversa, mas a trombose perinatal da veia cava inferior tem sido sugerida como responsável pelo desaparecimento do vaso em vez de um defeito na embriogênese. Entretanto, a ocorrência simultânea de outras anormalidades congênitas tem sido descrita, contradizendo essa teoria. Uma vez que sintomas de alteração de fluxo venoso são raros e inespecíficos, o diagnóstico ocorre de forma incidental ou depende de alto grau de suspeição. **Objetivo:** Apresentar o caso de um adolescente com tromboses venosas profundas secundárias à agenesia de veia cava inferior. **Métodos:** Trata-se de um relato de caso baseado em coleta de dados de prontuário clínico e revisão bibliográfica. **Resultados:** Adolescente do sexo masculino, trabalhador rural, sem comorbidades, apresentou um episódio de trombose venosa profunda em membro inferior direito, sem fatores predisponentes identificáveis. Não havia histórico familiar de eventos trombóticos. O doppler venoso evidenciou trombos heterogêneos ocluindo veias femorais comum e superficial, poplítea e vasos musculares à direita. O paciente foi tratado com enoxaparina em ambiente hospitalar. Recebeu alta em uso de warfarina, sendo encaminhado ao ambulatório de Hematologia do HU-UFJF para avaliação de exames solicitados para pesquisa de trombofilias. Em seu primeiro atendimento, foi percebido edema moderado em membros inferiores, pouco mais evidente à direita, que o paciente relatava ser existente desde a infância, tendo aumentado após a trombose. Também chamava a atenção a proeminente circulação colateral na parede abdominal inferior e nos flancos, além de esplenomegalia discreta. O restante do exame físico mostrou-se normal e a pesquisa de trombofilia hereditária resultou negativa. A tomografia de abdome total contrastada evidenciou: (i) ausência da veia cava inferior em segmento infra-hepático; (ii) continuação das veias ilíacas com veias lombares proeminentes e com sistema ázigos e hemiázigos; (iii) esplenomegalia com falha de enchimento parcial alongada na veia esplênica junto à veia porta, sugestiva de trombo; (iv) circulação colateral proeminente em diversas vias na cavidade abdominal e parede abdominal anterior; (v) hipoplasia renal à direita. O paciente foi então mantido em uso de anticoagulante por tempo indeterminado e a propedêutica foi continuada visando excluir outras anomalias congênitas concomitantes. **Discussão:** A agenesia de veia cava inferior cursa com importantes alterações do fluxo sanguíneo venoso, provocando repercussões vasculares, sobretudo relacionadas à estase, o que propicia a formação de trombos em veias profundas de membros inferiores. O exame clínico pode sugerir a presença de anomalias venosas a serem confirmadas por exames de imagem, como a angiotomografia ou angiorressonância. Os pacientes com tromboses e anomalias da veia cava inferior tendem a ser mais jovens que aqueles com tromboses sem a alteração vascular. Os índices de recorrência de trombose são altos e a anticoagulação deve ser mantida por tempo indeterminado, mesmo na ausência de trombofilias hereditárias. **Conclusão:** A agenesia da veia cava inferior está associada a tromboses venosas profundas em membros inferiores. Apesar de rara, deve ser lembrada sobretudo em pacientes jovens com tromboses proximais, recorrentes, bilaterais ou não associadas aos fatores de risco já bem descritos.

668 AVALIAÇÃO DO PERFIL ANTI-HEMOSTÁTICO E ANTITROMBÓTICO DE *PETROSELINUM CRISPUM* – VARIEDADE CRESPA

Guedes AL, Medeiros I, Souza JE, Costa SS, Ferreira FSF, Zingali RB

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

Introdução: Segundo a OMS, as doenças cardiovasculares estão entre as maiores causas de morte no mundo. Assim, a pesquisa de alternativas à prevenção e ao tratamento vem crescendo continuamente. Nesse cenário, nosso grupo vem investigando a espécie *Petroselinum crispum*, que apresenta vários componentes químicos importantes, como terpenos e fenólicos. **Objetivos:** Este trabalho tem como objetivo elucidar o mecanismo de ação e a atividade antitrombótica do extrato aquoso bruto de *Petroselinum crispum*, variedade crespa (PCC). **Material e métodos:** Uma decocção de 30% foi preparada, por 10 minutos, com as partes aéreas da planta. Uma análise por HPLC foi realizada em um cromatógrafo SHIMADZU com um detector de arranjo fotodiodo (*diode array*). A atividade anticoagulante do extrato aquoso foi monitorada pelo tempo de protrombina (TAP), pelo tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e pelo tempo de recalcificação (TR). A atividade antiagregante foi investigada através do ensaio de agregação plaquetária utilizando ADP, colágeno e trombina como agonistas. Estudos relacionando à atividade do extrato com a trombina foram investigados por ensaios de fibrinocoagulação. A adesão sob fluxo foi estudada usando colágeno e sangue total utilizando o cellix. **Resultados e discussão:** O extrato bruto parece ser rico em flavonoides e também apresenta derivados de ácido benzoico. Em relação à atividade anticoagulante, a amostra de salsa crespa apresentou atividade significativa, apresentando no ensaio TTPa um aumento de 7,3 vezes no tempo necessário para coagular o plasma. No ensaio TAP, na maior concentração testada (12 mg/mL), o PCC não apresentou atividade anticoagulante significativa. No ensaio de agregação plaquetária, o PCC apresentou IC_{50} igual a 11,5 mg/mL, 5,3 mg/mL e 2,46 mg/mL, quando induzido por colágeno, ADP e trombina, respectivamente. No ensaio de fibrinocoagulação, o PCC apresentou atividade significativa na maior concentração testada (3,5 mg/mL), mostrando aumento cerca de vinte vezes em relação ao controle. No ensaio de adesão sob fluxo, o PCC reduziu pela metade a adesão plaquetária em relação ao controle. **Conclusão:** PCC mostrou importante atividade anticoagulante, interferindo na via de coagulação intrínseca. Esta variedade pode ser uma fonte potencial de compostos anticoagulantes e antiagregantes, importantes para o tratamento de doenças cardiovasculares. É necessário completar a caracterização química e analisar o perfil antitrombótico *in vivo*.

669 EMBOLIA PULMONAR CRÔNICA ASSOCIADA A MUTAÇÃO DO GENE A1298C/C677T DA MTHFR E HIPER-HOMOCISTEÍNEMIA – RELATO DE CASO

Brito TV, Moraes PVB, Aragão JO, Giannini JR, Rocha FL, Montenegro FS

Hospital Adventista Silvestre, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo/ apresentação do caso: Os autores apresentam o relato de caso de uma paciente de 40 anos, sexo feminino, admitida no Hospital Adventista Silvestre com diagnóstico recente de embolia pulmonar crônica e história de aborto espontâneo há 20 anos e que se interna para investigação de trombofilias. **Resultados:** Paciente com queixa há 3 meses de dispneia aos médios esforços, com piora nas últimas semanas. Ecocardiograma transtorácico evidenciava dilatação das câmaras direitas, disfunção de ventrículo direito e hipertensão pulmonar (PSAP 155 mmHg). Diante da suspeita de embolia pulmonar, foi submetida à angiotomografia, que confirmou diagnóstico de embolia pulmonar crônica. Tendo em vista este diagnóstico e passado de aborto espontâneo, foram solicitados marcadores de trombofilia que evidenciaram mutação do gene A1298C/C677T da metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR) e hiper-homocisteinemia. **Discussão:** A MTHFR desempenha importante papel na regulação dos níveis de homocisteína, sendo o principal fator inerente no metabolismo da homocisteína. Dois comuns polimorfismos C677T/A1298C estão correlacionados à redução na atividade da MTHFR, o que leva ao aumento dos níveis de homocisteína. Na presença destes dois polimorfismos, as mutações no gene da MTHFR, quando combinadas, estão fortemente associadas à embolia pulmonar extensa, conforme demonstrado por Lupi-Herrera em uma série de casos. Isto se deve as propriedades primárias aterogênicas e pró-trombóticas da homocisteína. Assim sendo, hiper-homocisteinemia tem sido relacionada principalmente ao aumento no risco de embolismo venoso mesmo quando moderada (15-30 mmol/L), mas também em eventos isquêmicos, Alzheimer, osteoporose doenças psiquiátricas, além de relatos de perdas gestacionais. **Conclusão:** Em nossa paciente, a hiper-homocisteinemia associada à mutação do gene MTHFR foi considerada a provável causa de embolia pulmonar crônica, na ausência de outros fatores genéticos ou uso de anticoncepcionais. O tratamento desta paciente foi iniciado com rivaroxabana, embora ainda sejam escassos estudos com o uso desta droga neste tipo de caso. Ainda é incerto se folato e vitamina B12 reduzem o risco de embolia pulmonar em pacientes com hiper-homocisteinemia leve a moderada. Da mesma forma, não existem evidências que validem o uso de vasodilatadores como antagonistas da endotelina, inibidores da fosfodiesterase ou sildenafila para tratamento da hipertensão pulmonar secundária à embolia pulmonar crônica.

670 FACTOR V LEIDEN AND PROTHROMBIN MUTATION PREVALENCE EVALUATION ON A LARGE DIAGNOSTIC LABORATORY

Rizzato VR, Feres MC, Junior GS, Souza AA, Boscoli DR, Martino MC, Vicari P, Tufik S

Associação Fundo de Incentivo à Pesquisa (AFIP), Medicina Laboratorial, São Paulo, SP, Brazil

Background: Deep venous thrombosis (DVT) has multifactorial causes and a 5 to 10% morbidity rate if not treated. Activated Protein C (mainly due to Factor V Leiden) and G20210A Prothrombin mutation are amongst the genetic risk factors. Factor V Leiden (FVL) and G20210A Prothrombin mutation are due to punctual mutations that cause amino acid exchanges. Activated FVL looses Activated Protein C proteolytic site and becomes resistant to this enzyme's action. This mutation increases 3 to 8 times the DVT risk in heterozygous patients, and 80 times in homozygous patients. G20120A Prothrombin mutation increases blood stream Prothrombin levels, causing hypercoagulability, yielding 2 to 3 times DVT risk. Therefore, genetic thrombophilia diagnostic tests are important to reveal the DVT cause and predict risk-benefit of anticoagulant treatment. **Objective:** The present study was performed to evaluate Factor V Leiden (FVL) and G20210A Prothrombin mutation prevalence amongst patients from a São Paulo large diagnostic laboratory. **Methods and casuistic:** The data bank with FVL and G20210A Prothrombin mutation exam results was analyzed between 2006 and 2017. DNA was extracted from 200 mL of peripheral blood samples collected into ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), using Biopur Extra Mini Spin Kit®. FVL and G20210A Prothrombin mutations were verified through Real Time Polymerase Chain Reaction and allelic discrimination performed with TaqMan® probes in a 7500 RT (Applied Biosystems®) thermocycler. Prothrombin mutations were verified through Real Time PCR and allelic discrimination, performed with TaqMan® probes in a 7500 RT (Applied Biosystems®) thermocycler. **Results and conclusion:** Prevalence found for both mutations and higher FVL prevalence in male patients were similar to previous foreign studies. These exams are not often currently requested by hematologists; nevertheless, it is important to diagnose these mutations to evaluate anticoagulant treatment, risk-benefits of use of birth control pills and to evaluate recurrent abortion risk in patients with 3 or more abortions, since live births are significantly lower in women with recurrent early and late abortions who have FVL and in women who have Prothrombin mutation.

671 AVALIAÇÃO DE DOIS MODELOS EXPERIMENTAIS DE TROMBOSE VENOSA PROFUNDA EM RATOS

Santos AJA[a], Lopes CER[a], Paim NP[a], Velloso NA[a], Vicente CP[b], Pinto KFCS[a], Berber RCA[a], Aléssio AM[a]

[a] *Universidade Federal do Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brasil*
[b] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

A trombose venosa profunda (TVP) é um dos mais importantes problemas de saúde pública, com uma incidência anual estimada de 1-2 em cada 1.000 indivíduos na população. Os modelos animais de TVP permitem estudos dos componentes do trombo, das bases fisiopatológicas da doença, testes com anticoagulantes e desenvolver simultaneamente pesquisas em humanos e em animais. Por isso que a escolha do método de TVP é importante antes do início de qualquer experimento. O objetivo desse trabalho foi avaliar dois modelos experimentais de TVP em ratos desencadeada por diferentes métodos de indução: estase venosa e lesão endotelial química. Para tal, a TVP por estase venosa foi induzida através da ligadura da veia cava inferior com fio de seda 4.0 durante 3 horas; já a TVP por lesão endotelial foi induzida com cloreto férrico à 15% embebido em papel de filtro por 1 minuto sob a veia cava inferior, sendo a formação do trombo avaliada após 1 hora. O peso do trombo venoso foi medido após sua retirada da veia. Para a determinação da área de oclusão da veia cava inferior, o trombo dessa região foi retirado juntamente com a artéria abdominal. Os vasos foram processados e corados com hematoxilina-eosina para análise histológica. Ao confrontar os resultados de ambos modelos, pode-se observar que o peso médio do trombo venoso obtido pelo modelo de TVP induzido por ligadura foi menor que aquele obtido no modelo de TVP induzido por lesão endotelial (6 mg *vs* 17 mg, respectivamente; $p < 0,05$). Adicionalmente, no modelo de estase venosa houve uma grande variação quanto à área de oclusão da veia cava inferior, apresentado desde a ausência de trombo venoso até uma oclusão de 89% (16,8% ± 29%). Além disso, a formação efetiva de trombo ocorreu em 75% dos animais submetidos ao modelo supracitado. Por outro lado, no modelo de lesão endotelial, a área de oclusão da veia cava inferior apresentou menor variação (74,4% ± 22%), com a formação de trombo venoso central ou periférico em 100% dos animais. Na literatura, existe uma variedade de métodos de indução de TVP para estudos *in vivo*, e diversas variáveis podem interferir nos resultados dos experimentos, desde a concentração do cloreto férrico ao tempo da análise da formação do trombo venoso. Por isso, a escolha do método precisa estar alinhada com o objetivo da investigação, sendo fundamental sua padronização e avaliação do método de TVP antes do início dos experimentos. De acordo com esses resultados, pode-se sugerir que o modelo experimental de TVP desencadeado por lesão endotelial é o método com maior reprodutibilidade em ratos, bem como o mais adequado para estudos em que é necessário avaliar com precisão o peso do trombo venoso e a área de oclusão da veia cava inferior.

672 ACOMPANHAMENTO DE UMA PACIENTE COM SÍNDROME ANTIFOSFOLIPÍDEO (SAF): UM RELATO DE CASO

Bezerra RLS, Medeiros KN, Câmara RBG, Santos AC

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Objetivos: Relatar um caso de SAF em uma paciente residente no interior do estado do Rio Grande do Norte. **Materiais e métodos:** Realização de entrevistas semiestruturadas com uma portadora de SAF e de uma revisão bibliográfica sistemática acerca da síndrome, para auxiliar na discussão dos resultados obtidos. **Resultados**: R.F.S, sexo feminino, 35 anos, natural e residente de Currais Novos/RN, iniciou o quadro com dor epigástrica, de intensidade 10/10 associada à dispneia, com irradiação para região cervical. Com a progressão do quadro de dor, após 8 dias, realizou-se a época uma ultrassonografia abdominal que evidenciou na luz da veia esplênica uma imagem ecogênica sugestiva de trombo. Assim, foi encaminhada com urgência para Natal-RN, onde passou por extensa bateria de exames, incluindo tomografia computadorizada de abdome, confirmando trombos em veia esplênica e da porção intra-hepática da veia porta. O diagnóstico da SAF só foi possível após a solicitação das sorologias, que ocorreram após 58 dias do início do quadro, evidenciando a fraca suspeição pela síndrome. Desse modo, com a presença de trombose venosa e sorologia para IgM-ACL, em 2 ocasiões foi-se confirmando o diagnóstico de SAF, sendo instituído tratamento com warfarina, cuidados com a alimentação e indicação de prática de exercícios físicos. **Discussão:** A SAF atinge principalmente mulheres, 5:1 para a SAF secundária, igualando em ambos os sexos na condição primária. A patogênese da SAF ainda não foi completamente esclarecida, porém sabe-se que os autoanticorpos associados à SAF são direcionados contra uma série de fosfolipídios de carga negativa de proteínas plasmáticas, induzindo nos pacientes um estado pró-trombótico. A classificação atual para estabelecer o diagnóstico da SAF e indicar um tratamento foi revisada em 2006 e requer a presença de um critério clínico e um critério laboratorial. Dentre os critérios clínicos há a presença de trombose vascular confirmada por doppler ou histopatologia, como visto na paciente do caso; e nos critérios laboratoriais, é necessária positivação de um dos autoanticorpos presentes na síndrome, anticoagulante lúpico (AL), anticorpos anticardiolipina (ACL), anticorpos anti-2-GPI, em duas ou mais ocasiões com intervalo mínimo de 12 semanas. Porém, percebe-se ainda haver um desconhecimento sobre a SAF no meio médico, o que leva a uma não suspeição e retarda seu diagnóstico. Quanto à terapêutica da SAF, opta-se pela anticoagulação oral, sendo a warfarina a terapêutica escolhida. **Conclusão:** Apesar de a incidência da SAF ter crescido desde a sua descrição, seu diagnóstico ainda se torna de difícil realização. Assim, o conhecimento mais aprofundado sobre suas manifestações clínicas e patogênese acabam favorecendo o diagnóstico, tratamento e qualidade de vida dos pacientes acometidos.

673 PACIENTES COM TROMBOEMBOLISMO VENOSO MESMO NA FASE TARDIA APRESENTAM ATIVAÇÃO E LIBERAÇÃO DE REDES EXTRACELULARES DE NEUTRÓFILOS (NETS)

Zapponi KCS, Orsi FLA, Brito IR, Júnior JLRC, Montalvão SAL, Penteado CFF, Paula EV, Sckayer LFB, Annichino-Bizzacchi JM

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

O processo de ativação dos neutrófilos (AN), que inclui rolamento, ativação de moléculas adesivas, firme adesão, quimiotaxia e liberação de redes extracelulares de neutrófilos (NETs), está relacionado com a fisiopatologia de doenças inflamatórias, incluindo tromboembolismo venoso (TEV). Apesar dessas evidências e o fato de existir uma condição inflamatória crônica no TEV, ainda não está claro se AN é persistente mesmo após o evento agudo. **Objetivo:** Avaliar parâmetros de AN em pacientes com TEV, em subgrupos de pacientes com fatores de risco associados à recorrência (dímero-D elevado > 500 ng/mL/TEV espontâneo) e presença de síndrome pós-trombótica (SPT), comparados a indivíduos saudáveis (CTL). A AN foi avaliada pela expressão da integrina 2 ativada (CD11a/CD11b), quimiotaxia, espécies reativas de oxigênio (EROs), nucleossomos circulantes e complexo MPO-DNA como marcadores de NETs, bem como ligantes endoteliais dos neutrófilos e marcadores de ativação endotelial (sICAM-1/sVCAM-1). A expressão do CD11a/CD11b e quimiotaxia dos neutrófilos foram avaliados em condições basais e após estímulo com TNF ou IL8, respectivamente. Os grupos de estudo consistiram de 37 pacientes com TEV e 37 CTL pareados por idade, sexo e cor de pele. A mediana do tempo entre a ocorrência do TEV e a inclusão no estudo foi de 25 meses. O evento foi espontâneo em 51,35% dos casos. Pela escala de Villalta, 64,28% dos pacientes apresentavam SPT. Foi observado nos pacientes um aumento significativo na expressão do CD11a no estado basal (30,84 ± 6,82 × 38,72 ± 22,75; p = 0,04) e após estímulo inflamatório (34,09 ± 9,64 × 45,65 ± 33,06; p = 0,01) quando comparado aos CTL (respectivamente), assim como um aumento no CD11b somente após o estímulo (149,10 ± 52,74 × 200,0 ± 100,5; p = 0,03). A quimiotaxia basal e após estímulo estava aumentada nestes pacientes (12,80 ± 8,80 × 17,85 ± 9,79; p = 0,03; 48,57 ± 17,32 × 63,48 ± 29,43; p = 0,04). Também houve um aumento do complexo MPO-DNA (0,11 ± 0,00 × 0,12 ± 0,01; p = 0,05) e das moléculas sICAM-1 (44,84 ± 9,75 × 90,87 ± 43,74; p < 0,001) e sVCAM-1 (468,7 ± 138,4 × 626,8 ± 285,8; p = 0,01) nos pacientes. Não houve diferenças nas EROs e nucleossomos circulantes. Em relação aos subgrupos de pacientes, observou-se um aumento significativo dos nucleossomos circulantes no grupo com SPT. Em relação aos outros subgrupos, não houve diferenças. Estes resultados demonstraram que pacientes com TEV apresentam padrões de ativação dos neutrófilos mesmo após longo período do evento agudo, independentemente de fatores associados à recorrência. Além disso, fortalecem a hipótese de que esteja ocorrendo uma maior interação das moléculas adesivas dos neutrófilos e seus ligantes endoteliais, favorecendo o processo de migração dos neutrófilos, bem como sugerindo ativação endotelial. De uma forma original, com o emprego de uma técnica específica, o aumento das NETs nos pacientes com TEV pode estar envolvido na ativação de outras células, em especial as endoteliais e de outras vias, que se retroestimulam.

674 MUTAÇÃO C667T NO GENE MTFHR: MUTAÇÃO OU POLIMORFISMO

Conti GA, Torraca FS, Aguiar JAJ, Jessourun ASN, Franco SAL

Faculdade de Medicina Souza Marques, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Esse relato trata-se de um caso de trombofilia hereditária cuja etiologia é a mutação C677T no gene da 5-metiltetra-hidrofolato redutase (MTHFR) que visa fomentar a discussão na busca de estimular novos tratamentos e investigação mais eficazes e precoces, além de ressaltar a importância dessa condição que para muitos trata-se apenas de um polimorfismo. Este relato de caso baseou-se em observação, análise de prontuário e exames complementares de paciente acompanhado entre os anos de 2000 e 2011 em consultório médico. O.M.F, nascido em 08/12/1955, sexo masculino, jornalista. Em 2000 apresentou quadro de infarto agudo do miocárdio (IAM). Em 2001, submeteu-se à apendicectomia, porém após dez dias retorna com quadro de abdome agudo por infarto mesentérico. Evidenciou-se também trombose de grandes vasos arteriais da região. Iniciou-se pesquisa para trombofilia, sendo positivo e em homozigose a mutação no gene MTHFR (C677T). No mesmo ano, foi diagnosticado trombose da veia porta e verificou-se que a veia mesentérica estava sem fluxo e a veia esplênica, com fluxo reduzido. Em 2002, visualizou-se trombose da veia porta extra-hepática; veia esplênica não visualizada, sugerindo trombose total; veia mesentérica superior com trombose parcial e circulação colateral perigástrica e periesplênica. Em 2004, foram observados cordões varicosos íntegros no esôfago, sem sinais de sangramento antigo e/ou recente e gastropatia congestiva. Em 2006, foi identificado aumento nas dimensões do lobo hepático direito e do baço. Em 2008, apresenta síndrome álgica seguida de hemorragia digestiva alta, cuja etiologia é dengue, confirmada por sorologia, em uso de aspirina (AAS). Paciente faleceu em novembro de 2011 por IAM. Vale ressaltar que nesse evento a profilaxia era apenas com AAS, o Marevan® em associação foi suspenso após o episódio hemorrágico. A trombofilia é a tendência a complicações tromboembólicas decorrente de alterações hereditárias ou adquiridas da hemostasia secundária ou sistema fibrinolítico que culminam em um estado pró-trombótico. Ela é hereditária quando o paciente é portador de alguma alteração genética que predispõe à oclusão vascular, mesmo necessitando de outro componente. A mutação C677T no gene da MTHFR acomete cerca de 20% da população ameríndia brasileira e tem amplo comprometimento clínico, apresentando comprometimento cardiovascular, gestacional e neuropsíquico. Assim como preconizado, o paciente em questão realizou pesquisa para trombofilia por ter apresentado trom-

bose antes dos 50 anos. Suas manifestações surgiram apenas na quarta década de vida devido ao polimorfismo apresentado não representar um fator de risco independente para os eventos trombóticos. O diagnóstico foi confirmado no PCR de sangue periférico. A homozigose para MTHFR aumenta mais de 2,5 vezes os níveis de homocisteína, o que já é um fator de risco para trombose. Isso ocorre pois níveis elevados desse aminoácido geram lesão na célula endotelial, maior adesão plaquetária, entre outras alterações. Ademais, o fato de apresentar comprometimento de território venoso e arterial indica um quadro mais grave. A partir do relato apresentado, é possível concluir-se que mutações no gene MTHFR não são raras, podendo variar a gravidade em relação a homo ou heterozigose. A homozigose associada à hiper-homocisteinemia aumenta o risco de trombose e, consequentemente, de doenças cardiovasculares. Por isso, não deveria ser tratada apenas como um polimorfismo, mas sim como uma mutação.

675 TROMBOSE ESPLÂNCNICA EM PACIENTE COM SÍNDROME DE KLINEFELTER E MUTAÇÃO DO GENE DA PROTROMBINA 20210A, RELATO DE CASO

Silva CFM, Junior GAS, Bica RBS, Novaes GG, Leite AMPS, Sanchez EG, Martins HS

Rede D'Or São Luiz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A síndrome de Klinefelter (SK) é a desordem cromossômica mais comum no sexo masculino. O mecanismo de formação do trombo na SK não está esclarecido. Alguns fatores estão relacionados: os níveis séricos do fator VIII, o hipogonadismo, o hiperestrogenismo, a adiposidade abdominal e a síndrome metabólica. A mutação G20210A do gene da protrombina se associa a níveis elevados da protrombina, conferindo risco aumentado de trombose de três a quatro vezes comparados aos indivíduos sem a mutação. Pouco se sabe a respeito do risco tromboembólico resultante da associação entre a SK e a mutação do gene da protrombina 20210A. **Objetivo:** Relatar o caso de paciente com trombose de veias porta, mesentérica superior e esplênica em paciente com SK e mutação do gene da protrombina 20210A. **Relato de caso:** Paciente de 19 anos, portador de SK, procura a emergência com queixa de dor abdominal intensa difusa, de início súbito, sem outros sintomas gastrointestinais ou urinários associados. Nega história familiar de trombose e tabagismo. Ao exame físico, apresentava taquicardia e abdome sem sinais de irritação peritoneal. Exames laboratoriais com plaquetopenia, anemia e aumento de proteína C reativa. Realizada tomografia computadorizada de abdome, que mostrou trombose de veia porta com transformação cavernomatosa, trombose de veia mesentérica superior e esplênica, sinais de hipertensão portal e alterações compatíveis com infarto esplênico. Não havia sinais de isquemia intestinal. Submetido à angioplastia dos vasos do sistema porta, sendo restaurado fluxo sanguíneo na veia porta e esplênica, e embolização esplênica. Evoluiu com sangramento digestivo por varizes de esôfago, sendo tratada de acordo com o protocolo institucional. Investigação para trombofilia demonstrou mutação heterozigota de gene da protrombina 20210A. Iniciada anticoagulação com heparina de baixo peso molecular e posteriormente anticoagulante oral, visando INR (*International Normalized Ratio*) entre 2,0-3,0. Além do mais, foi iniciada reposição de testosterona para a SK. Recebeu alta com melhora da dor abdominal. **Discussão:** A SK e a mutação do gene da protrombina 20210A isoladas elevam o risco trombótico. Existem poucos casos relatados dessa associação. Sabe-se que a SK é uma condição clínica associada a um risco elevado de eventos trombóticos, estando relacionada ao desequilíbrio hormonal devido ao hipoandrogenismo e, em alguns casos, ao hiperestrogenismo. Cogita-se que o hipoandrogenismo esteja associado à reduzida atividade fibrinolítica por meio do aumento do PAI-1 (inibidor do ativador de plasminogênio 1). O mecanismo pelo qual a mutação da protrombina G20210A eleva o risco de trombose não é completamente entendido, mas acredita-se que envolva concentração aumentada de protrombina na circulação associada a um aumento da glicosilação que promove a estabilidade da protrombina. A protrombina é um precursor da trombina, produto final da cascata de coagulação e responsável por clivar o fibrinogênio em fibrina, que se torna reticulada para formar um coágulo. **Conclusão:** Descrevemos o caso de paciente com SK e mutação do gene da protrombina 20210A com extensa trombose esplâncnica. Apesar do estado de hipercoagulabilidade próprio da SK, sugerimos a pesquisa de outros fatores pró-coagulantes.

676 BRAZILIAN'S CLINICAL PROTOCOL WITH RESTRICTED THROMBOPROPHYLAXIS PREVENTS VENOUS THROMBOEMBOLISM (VTE) IN OBESE PATIENTS AFTER BARIATRIC SURGERY

Silva LQ[a], Chaim EA[b], Cazzo E[b], Chaim FDM[b], Chaim FHM[b], Montalvão SAL[a], Guida M[a], Annichino-Bizzacchi JM[a]

[a] *Laboratório de Hemostasia, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

[b] *Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

Obesity and overweight are a worldwide public health problem that leads to increased morbidity, mortality, and cost burden to healthcare. In some cases, bariatric surgery is considered the most effective treatment for morbid obesity, despite the potential risks or complications, such as venous thromboembolism (VTE) that could lead to mortality. In Brazil, a comprehensive Multidisciplinary Program performed at the Clinical Hospital of the University of Campinas induced significant improvements in postoperative outcomes, focusing on preoperative weight loss and drug prophylactic postoperative regime only for patients with previous VTE. The program allows decreasing to 0 the number of VTE events and mortality when compared to a 4% incidence in the non-participant group. The aim of this study was to access the occurrence of symptomatic VTE and mortality in patients submitted to bariatric surgery participating in the Program from 2010 to 2016. This is an observational, retrospective cohort study based on medical records including all patients submitted to bariatric surgery participating in the Program, from January 2010 to December 2016. The study population baseline characteristics, comorbidities, alcohol or tobacco use, postoperative VTE and other complications that occurred up to 90 days after surgery were listed. A total of 622 patients were included in the analysis; the majority were female (87.4%) and Caucasian (80.8%), being 1.1% current smokers and 7.5% alcoholics. The median and interquartile range (IQR) of age was 37 (32 – 45) years, and BMI was 35.9 (33.8 – 38.3) kg/m² at surgery. In 92.6% of the bariatric procedures the RYGB technique was used versus 7.4% of Rubino surgery, with a median operating time of 90 (90 – 120) min and 135 (105 – 162.5) min, respectively. Enoxaparin was used in only 11 patients (1.76%). None of the patients developed postoperative VTE, neither were there any mortality cases during the follow-up of 90 days post-surgery. The multidisciplinary and educational Program, requiring adherence of 6 months minimum, aims to prevent specific risk factors associated with increased risk of VTE: (1) the BMI of our patients was up to 20% lower than in other studies; (2) except for 7 patients, all quit smoking; and (3) intermittent pneumatic compression during surgery; (4) physical exercise practice was performed for early ambulation after surgery. Furthermore, even though open surgery can increase VTE risk, no case of VTE or mortality occurred, and the operative time, considered one of the most important factors to prevent VTE, was low in our study. None of our patients presented bleeding complications, a common cause of morbidity and mortality, nor were transfused. Thromboprophylaxis is required to prevent thrombotic complications, but in our program it was used only in special cases: patients under chronic anticoagulation for other reasons, previous VTE, other surgical reasons increasing the risk of thrombosis, the impossibility of deambulation. Our results clearly demonstrated that a VTE prevention strategy, which included mechanical approaches, early deambulation, low BMI at surgery, short time of surgery and having quit smoking, can restrict the use of anticoagulants for a minority of cases. Controllable risk factors in the pre-, inter-, and postoperative, attributed by the Program at Unicamp, could prevent VTE and mortality as well as restrict the use of anticoagulants to a low number of patients.

677 AVALIAÇÃO DO GRAU DE CONHECIMENTO ENTRE MULHERES COM IDADE FÉRTIL SOBRE O RISCO DE TROMBOSE PELO USO DE ANTICONCEPCIONAL ORAL

A K, Ep S, Mcp F, Cm M, Shn M, Lc B

Universidade Paulista, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A trombose é a formação de coágulos dentro dos vasos, causando oclusão total ou parcial de veias ou artérias. Os anticoncepcionais orais trazem na sua formulação os hormônios estrógeno e progesterona, que podem afetar a coagulação sanguínea, tendo grandes chances de desenvolver trombose. Fatores como hereditariedade e ambientais somados ao uso de anticoncepcionais aumentam ainda mais as chances do aparecimento da trombose. **Objetivo:** Analisar o grau de conhecimento de mulheres sobre os risco da trombose pelo uso de anticoncepcional oral através de revisão bibliográfica. **Métodos:** Foi utilizado estudo prospectivo descritivo de pesquisa de campo com 100 pessoas, em que foi aplicado individualmente um questionário, tendo como critério de inclusão mulheres com faixa etária entre 18 e 45 anos. **Resultados:** A maioria das mulheres entrevistadas tem o conhecimento sobre o risco de trombose ao utilizar anticoncepcional oral. **Conclusão:** Os resultados obtidos mostram que as mulheres estão buscando informações sobre o assunto e cuidados com a saúde, tendo como consequência menor propensão a trombose.

Palavras-chave: Trombose; Anticoncepcional.

678 CONTRACEPTIVO ORAL RELACIONADO A TROMBOSE

Silva EP, Barone LC, Figueiredo MCP, Meireles CM, Messias SHN, Kaliniczenko A

Universidade Paulista, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A trombose é a formação de coágulos dentro dos vasos, causando oclusão total ou parcial das artérias ou veias. Os anticoncepcionais orais trazem na sua formulação os hormônios estrógeno e progesterona, que podem afetar a coagulação sanguínea, favorecendo o aparecimento da trombose. Existem alguns fatores que predispõem, como a hereditariedade e ambientais, que se associados com o uso de contraceptivos orais aumentam ainda mais as chances de eventos trombóticos. **Objetivo:** Analisar o grau de conhecimento das mulheres sobre o risco de trombose pelo uso de contraceptivos orais e descrever as principais associações através de revisão bibliográfica. **Métodos:** Foi utilizado estudo prospectivo descritivo de pesquisa de campo com 100 pessoas, em que foi aplicado individualmente questionário, tendo como critério de inclusão mulheres entre os 18 e 45 anos. **Resultados:** A maioria das mulheres entrevistadas possui o conhecimento sobre o risco da trombose ao utilizar o anticoncepcional oral. **Conclusão:** Os resultados obtidos mostram que as mulheres estão buscando informações sobre o assunto e um cuidado maior com a saúde, tendo como consequência menor propensão a trombose.

679 MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA DA WARFARINA ATRAVÉS DO TTR

Oliveira KM[a], Negreiros CCA[a], Rodrigues JS[a], Souza MFS[a], Freitas VC[a], Santos END[a], Gomes ABD[a], Soares RDA[a], Junior FAAES[b], Rebecchi IMM[a]

[a] *Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil*
[b] *Hospital Universitário Onofre Lopes – EBSERH, Natal, RN, Brasil*

Introdução: A warfarina é um anticoagulante oral derivado das cumarinas e de fácil acesso por causa do seu custo-benefício; possui janela terapêutica estreita, onde se faz necessária monitorização laboratorial periódica através da Razão Normatizada Internacional (INR). Para avaliar a efetividade da warfarina, o *Time in Therapeutic Range* (TTR), a partir de uma série histórica de resultados do INR, pode ser aplicado e, segundo dados da literatura, deve estar acima de 60% para o tratamento ser considerado efetivo. **Objetivo:** Avaliar a efetividade da warfarina através do TTR entre pacientes. **Metodologia:** Foram acompanhados 101 pacientes no ambulatório do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL) em uso de warfarina. Através do método Dáder foram avaliadas possíveis interações medicamentosas e alimentares. O TTR foi determinado segundo método de Rosendaal. O teor de vitamina K foi determinado segundo escore padronizado em nosso grupo, a partir dos dados sobre consumo dessa vitamina obtidos durante as entrevistas com os pacientes. **Resultados:** Os 101 pacientes incluídos no estudo tinham idade média de 47,8 anos, sendo 74 pacientes do sexo feminino e 27 do sexo masculino. A principal causa que motivou a anticoagulação foram doenças cardiovasculares, o que corresponde a 60% dos pacientes, seguida de trombose venosa profunda, sem condição fisiopatológica definida (cerca de 20% dos pacientes). Foi observado que apenas 31,7% dos pacientes apresentaram TTR acima de 60%. Analisou-se a associação entre os valores de TTR e a polifarmácia e foi observado que, entre os pacientes com TTR acima de 60%, a média de medicamentos associados foi de 5,09 e no grupo com TTR abaixo de 60% a média foi de 5,65 medicamentos, porém sem significância estatística (p = 0,228). Com relação ao teor de vitamina K consumido e relatado entre os hábitos alimentares, foi observado um escore de consumo de 30,79 entre os pacientes com TTR elevado e escore de 64,83 no grupo com TTR baixo, entretanto sem significância estatística (p = 0,528). **Conclusão:** O TTR é um parâmetro útil para avaliar a efetividade do tratamento com warfarina. Os baixos valores de TTR observados em nossos resultados são muito semelhantes aos relatados na literatura e a necessidade de se criar um algoritmo capaz de avaliar a contribuição de cada possível fator na variabilidade da efetividade nos fez estudar as interações medicamentosas e alimentares. Os medicamentos de uso crônico associados à warfarina, mesmo apresentando interações descritas na literatura, mostraram adequação na dose e pouco interferiram na efetividade da anticoagulação. Entretanto, medicamentos de uso esporádico, como AINES e antibióticos, quando em uso, levaram à alteração na efetividade da anticoagulação. Com relação à vitamina K consumida, aparentemente existe uma contribuição na efetividade da anticoagulação. Concluímos que um estudo mais direcionado sobre a dieta se faz necessário para melhor avaliação da contribuição dos alimentos no TTR, assim como um estudo mais aprofundado sobre a adesão medicamentosa e a contribuição genética de polimorfismos de genes associados à farmacodinâmica (VKORC1) e à farmacocinética (CP2C9).

680 ÍNDICES DE VOLUMES PLAQUETÁRIOS E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

Batista TR, Figueiredo RC, Rios DRA

Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), São João del-Rei, MG, Brasil

Objetivo: Revisar na literatura estudos que investigaram a associação entre os índices de volumes plaquetários (IVPs) e a obesidade, o diabetes *mellitus* e a hipertensão arterial, a fim de se avaliar o seu uso como potencial marcador subclínico das doenças cardiovasculares (DCV). **Metodologia:** O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura realizada nas bases de dados eletrônicas MEDLINE e *Web of Science*. A busca foi realizada por dois autores utilizando as palavras-chave: índices de volume plaquetário; volume plaquetário médio (VPM); largura de distribuição de plaquetas (PDW); proporção de plaquetas grandes (P-LCR); obesidade; diabetes *mellitus* (DM); e hipertensão arterial (HA). Inicialmente foi realizada leitura do título e resumo de todos os artigos encontrados. Foram selecionados os artigos que atendiam ao objetivo da revisão. Posteriormente foi realizada a leitura completa dos artigos selecionados para extração de resultados. **Resultados:** Os estudos analisados por esta revisão demonstraram que, desde o lançamento dos analisadores hematológicos automáticos, que liberam os IVPs, o VPM foi o índice que mais vem sendo estudado, seguido pelo PDW. A grande maioria dos estudos tem demonstrado um VPM aumentado em indivíduos obesos, com DM ou com HA em relação a indivíduos saudáveis. **Discussão:** As plaquetas desempenham um importante papel no desenvolvimento de placas ateroscleróticas e na formação de trombos. Assim, buscando entender esses mecanismos, muitos pesquisadores têm centrado o seu interesse na medição das funções plaquetárias. Estudos vêm demonstrando um valor maior de VPM em indivíduos obesos, com DM ou com HA em relação a indivíduos saudáveis. Indivíduos com a presença destes fatores de risco para DCV apresentam uma maior ativação plaquetária, o que promove um consumo periférico aumentado de plaquetas com consequente produção compensatória de plaquetas maiores e mais reativas pela medula óssea. **Conclusão:** Um número considerável de estudos demonstrou resultados concordantes e promissores quanto ao VPM, um índice facilmente obtido por analisador hematológico automático e a baixo custo. Assim sendo, a detecção precoce de ativação de plaquetas pode ser útil na identificação de pacientes com aumento do risco trombótico antes do início do desenvolvimento de DCV, de tal forma que estratégias preventivas possam ser implementadas.

681 USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS E GERAÇÃO DE TROMBINA: ANÁLISE TRANSVERSAL DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)

Batista TR[a], Silva APF[a], Carvalho MDG[a,b], Maluf CB[b], Ribeiro ALP[b], Barreto SM[b], Figueiredo RC[a], Rios DRA[a]

[a] *Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), São João del-Rei, MG, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivo: Caracterizar o uso atual de COs segundo a concentração de estrogênio, a geração de progestagênio e o tempo de uso e investigar a associação do uso (atual e passado) de COs com a geração de trombina (GT) e a resistência à proteína C ativada (PCa) em uma amostra de mulheres em idade fértil. **Metodologia:** Estudo transversal realizado com mulheres em idade fértil participantes da linha de base (2008-2010) do ELSA-Brasil, em Minas Gerais (N = 641). Foi usado o teste de geração de trombina (TGT) pelo método CAT® (*Calibrated Automated Thrombogram*) com baixa (*low*) e alta (*high*) concentração de fator tissular (FT). A relação normalizada de sensibilidade à PCa (nAPCsr) foi calculada para determinação da resistência adquirida à PCa. As participantes foram questionadas sobre o uso de COs e categorizadas em usuárias atuais, ex-usuárias e não usuárias. Os grupos se mostraram homogêneos em relação a potenciais fatores de confusão, assim, a associação foi investigada somente por análise univariada por meio de teste de ANOVA e Kruskal-Wallis e o $p < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** A maior parte das usuárias atuais de COs (idade média: 42,2 ± 4,6) fazia uso de 30-40 g de estrogênio e progestagênio de 3ª geração há mais de um ano. O TGT na condição Low FT mostrou que usuárias atuais de COs apresentaram médias de *lag time* e *time to peak* menores que ex-usuárias e não usuárias (3,9 ± 1,6 *vs* 5 ± 1,6 *vs* 5,1 ± 1,7 min e 7 ± 2,3 *vs* 8,9 ± 2,5 *vs* 9 ± 2,6 min, $p < 0,0001$, respectivamente). Os valores médios de *peak*, ETP e ETP normalizado foram maiores nas usuárias atuais de COs em relação às ex-usuárias e não usuárias (358, 5 ± 82,6 *vs* 272,8 ± 80,8 *vs* 275,8 ± 87,5 nM; 2272,3 ± 421 *vs* 1945,2 ± 359,2 *vs* 1961,2 ± 355.4 nM. min e 1,2 ± 0,2 *vs* 1,03 ± 0,17 *vs* 1,04 ± 0,16; $p < 0,0001$, respectivamente). Na condição High FT, as usuárias atuais de COs apresentaram valores médios de *lag time* e *time to peak* menores que ex-usuárias e não usuárias [1,7 (1,7-2) *vs* 2 (1,7-2,3) *vs* 2,3 (1,7-2,3) min e 3,8 ± 0,4 *vs* 4,3 ± 0,7 *vs* 4,4 ± 0,7 min, $p < 0,0001$, respectivamente] e valores médios de *peak*, ETP, ETP normalizado e nAPCsr maiores que ex-usuárias e não usuárias [441,2 ± 46,4 *vs* 390,3 ± 53,3 *vs* 394,3 ± 48,5 nM; 2.323,0 ± 362,9 *vs* 2.056,8 ± 340,2 *vs* 2072,9 ± 343,2 nM.min; 1,2 ± 0,2 *vs* 1,1 ± 0,2 *vs* 1,1 ± 0,2; e 2,05 (1,45-2,83) *vs* 1,14 (0,74-1,67) *vs* 0,99 (0,65-1,57), $p < 0,0001$, respectivamente]. Não houve diferença significativa em nenhum dos parâmetros do TGT entre ex-usuárias e não usuárias. **Discussão:** O estado de hipercoagulabilidade decorrente do uso de COs foi caracterizado pelo encurtamento do *lag time* e *time to peak* e aumento do *peak* e ETP. A maior GT nas usuárias atuais de COs foi observada na condição Low e High FT, sugerindo que o efeito dos COs ocorre sobre as vias intrínseca, extrínseca e/ou comum da coagulação. Um mecanismo proposto para explicar o aumento da GT em usuárias de COs refere-se ao desenvolvimento de resistência à PCa, visto que a nAPCsr foi maior entre as usuárias atuais em relação as ex-usuárias e não usuárias de COs. Ex-usuárias de COs apresentaram GT e nAPCsr semelhantes às não usuárias, sugerindo que o efeito dos COs sobre a coagulação sanguínea seja reversível. **Conclusão:** O uso atual de COs mostrou-se associado a uma maior GT e nAPCsr. Já em relação ao uso passado, ex-usuárias apresentaram GT e nAPCsr semelhantes a não usuárias de COs.

682 PREVALÊNCIA DA MUTAÇÃO DO FATOR V DE LEIDEN EM POPULAÇÃO ATENDIDA EM LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DA GRANDE FLORIANÓPOLIS

Castanhel APS[a], Koga AH[b], Franzon CMR[a], Faria DK[a]

[a] *Laboratório Médico Santa Luzia, Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Florianópolis, SC, Brasil*

Objetivos: Trombofilias são condições hereditárias ou adquiridas que podem aumentar o risco de trombose venosa ou arterial. O fator V de Leiden (FVL) é produto de uma mutação no gene que codifica o fator V e que diminui a inativação do fator V ativado (FVa) pela proteína C ativada (PCa). Isso resulta em um fator de risco genético que, somado a fatores de risco ambientais, aumenta o risco trombótico. A prevalência da mutação do FVL na população geral é de 4 a 7% em caucasianos e 0 a 1% em não caucasianos. O estudo teve como objetivo avaliar a prevalência da mutação do FVL em população atendida num período de 5 anos (2012 a 2016) em um laboratório de análises clínicas da grande Florianópolis e verificar se a presença da mutação causou alteração no resultado dos exames Atividade da Proteína C (PC) e da Proteína S (PS). **Material e métodos:** Foram analisados dados de um período de 5 anos (2012 a 2016) de pacientes de um laboratório de análises clínicas da grande Florianópolis. Estes dados foram resultados dos exames Pesquisa da Mutação do FVL, Resistência à Proteína C Ativada (RPCa) e Atividade da Proteína C, Atividade da Proteína S. Os dados foram tabulados e analisados utilizando o programa Microsoft Excel®. **Resultados:** No período de 2012 a 2016, foram realizadas 2.940 pesquisas da mutação do FVL no referido laboratório. Destes, 2.696 pacientes não apresentaram a mutação, ou seja, 91,7%. Já os pacientes 244 (8,3%) apresentaram a mutação. Dos pacientes portadores da mutação, 234 eram heterozigotos (8%) e 10 eram homozigotos (0,3%). Dos 125 pacientes portadores da mutação e com exames de Atividade da PC e/ou S, 70 apresentaram resultados alterados. Apenas 8 pacientes realizaram o exame para RPCa. Do total, 3 eram portadores da mutação e apresentaram RPCa. **Discussão:** A mutação do FVL é a trombofilia hereditária mais frequente e está presente em 4% a 7% da população caucasiana. Pode ser detectada por ensaios baseados em TTPA que detectem RPCa ou por análise molecular, com pesquisa direta da mutação. A prevalência do fator V de Leiden encontrada, de 8,3%, foi maior que a encontrada em outros estudos. Entretanto, devemos considerar que os dados partiram de solicitações médicas em laboratório clínico, fazendo com que a probabilidade pré-teste seja superior à da população em geral não selecionada. O ensaio de RPCa foi pouco solicitado, mesmo sendo recomendada sua realização, já que RPCa é um fator de risco independente para trombose venosa e nem toda causa de RPCa é o FVL. A mutação do FVL pode ter sido a causa da alteração nos exames de Proteína C e/ou S em 86% dos pacientes que apresentaram alterações nestes exames. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou uma prevalência de 8,3% do FVL e que a presença do FVL pode alterar os exames de PC e PS, sendo imprescindível a correlação dos exames laboratoriais para uma correta interpretação.

683 MÚLTIPLAS TROMBOSES EM LEUCEMIA PROMIELÓCITICA: RELATO DE CASO

Goveia LMC, Valviesse VRGA, Ribeiro SDM, Mesquita CA, Guimarães LA, Fernandes B, Silva FM, Dalfeor R, Batista RLR, Loureiro MM

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Com o uso do ácido transretinoico (ATRA), as taxas de cura na leucemia promielocítica aguda (APL) superam 80%. Porém, a mortalidade associada à coagulopatia ainda é um desafio. Os eventos trombóticos (TE) na APL são menos frequentes que a hemorragia. Nosso objetivo foi relatar um caso de APL com TE. **Métodos:** Relato de caso de APL com vários TE, antes do início do tratamento e durante a indução e consolidação. **Resultados**: 23 anos, sexo feminino, em uso de anticoncepcional oral (ACO), há dois meses da admissão, apresentou trombose venosa profunda (TVP) em membro inferior esquerdo. Foi avaliada, com achado de síndrome de May-Thurner (SMT) e fator V de Leiden em heterozigose. Na época, observou-se pancitopenia (hemoglobina 10,5 g/dL, leucócitos 1.370/mm^3, neutropenia, plaquetas 105×10^9/L), sendo iniciado warfarina e encaminhada à hematologia. À admissão, sangue periférico com leucopenia, blastos sugestivos de APL e trombocitopenia de 35×10^9/L; tempo parcial de tromboplastina (PTTa) e fibrinogênio normais; razão normatizada internacional (INR) de 2,28. A medula óssea era infiltrada por blastos e a imunofenotipagem foi sugestiva de APL. Foi suspenso warfarina e iniciado ATRA e posterior indução com daunorrubicina. O FISH foi positivo para PML-RARA. Na evolução, observou-se no ecocardiograma transtorácico trombo em ventrículo direito, atribuído à cateter venoso central (CVC). Iniciado enoxaparina (HBPM) 0,75 mg/kg 12/12 horas. No D19 da indução, após dor torácica, angiotomografia de tórax (AngioTC) revelou tromboembolismo pulmonar (TEP). HBPM foi aumentada para 1 mg/kg 12/12 horas. Na segunda consolidação com daunorrubicina e ATRA, a paciente teve novo TEP visto na AngioTC, sendo a HBPM modificada para 1,45 mg/kg 12/12 horas. Optou-se por não colocar filtro de veia cava. Após três consolidações e manuten-

ção com ATRA, encontra-se em remissão (PCR negativo para PML-RARA). No momento, sem novos TE, TVP recanalizada e ausência de trombo cardíaco. Trocado HBPM por rivaroxabana. **Discussão**: TE complicam APL. Possíveis causas são: expressão de pró-coagulantes na superfície dos blastos; aumento da expressão de moléculas adesivas nos blastos e no endotélio e produção de citocinas pelo ATRA; apoptose celular pelo antraciclínico; alta incidência de coagulação intravascular disseminada na APL; síndrome de diferenciação do ATRA. Neste caso, a trombofilia, a SMT e o uso de ACO podem ter contribuído para os TE. Mitrovic e cols. relatam na sua coorte de M3 e TE venosos, que a heterozigose do fator V de Leiden e mutações fator II 20210 eram três vezes mais frequentes do que na APL sem TE. Consoante à literatura, os TE do caso foram antes e durante a terapia. Nota-se que o trombo cardíaco foi associado à colocação de CVC, o que é descrito na literatura. Preditores de risco de coagulopatia na APL (trombocitopenia, alteração em PTTa, INR e fibrinogênio, FLDT-IDT mutado) são propostos, mas o uso de anticoagulantes no manejo da coagulopatia sem trombose aumenta risco hemorrágico. Em relação a TE, são importantes: vigilância clínica, diagnóstico precoce e o uso de anticoagulantes orientado por *guidelines* existentes, com atenção especial à trombocitopenia e ao uso de CVC. **Conclusão**: Mesmo menos frequente que hemorragia, TE contribuem para mortalidade precoce na APL, sendo uma preocupação no tratamento. A anticoagulação na APL é um desafio devido à trombocitopenia e hiperfibrinólise e deve ser manejada segundo algoritmos existentes. O caso relatado foi bem-sucedido.

684 AVALIAÇÃO DO POLIMORFISMO DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (ECA) EM MULHERES COM EVENTOS TROMBÓTICOS ASSOCIADOS AO USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS COMBINADOS

Ribeiro ASV[a], Mendes KO[a], Santiago R[b], Guarda CC[b], Adorno EV[a], Yahouedehou M[b], Ferreira JRD[a], Gonalves MS[b]

[a] *Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[b] *Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil*

O objetivo desse trabalho foi avaliar o polimorfismo do gene da enzima conversora de angiotensina (ECA), que pode estar relacionado à trombose em mulheres em uso de contraceptivos orais combinados (COC). Para tanto, foram avaliadas mulheres na faixa etária de 15 a 45 anos, sem eventos tromboembólicos e em uso de COC e mulheres nessa mesma faixa etária que tiveram tromboembolismo venoso (TEV) durante uso de COC. As mulheres que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e responderam a um questionário. Foi realizada a coleta de sangue total em EDTA para análises do polimorfismo inserção/deleção do gene da ECA (genótipos DD, ID e II) por reação em cadeia da polimerase (PCR). Foram estudadas 220 mulheres, 200 que utilizavam COC e não tiveram TEV e 20 que utilizavam COC e tiveram TEV. Das 200 mulheres que utilizavam COC e não tiveram TEV, com mediana de idade de 29 anos, 91% (182/200) declararam-se negras e pardas, 56% (112/200) solteiras, 66% (132/200) completaram até o Ensino Médio e 64% (128/200) com renda familiar até dois salários mínimos. Das 20 mulheres que utilizavam COC e tiveram TEV, com mediana de idade de 33 anos, 75% (15/20) declararam-se negras e pardas, 60% (12/20) casadas, 50% (10/20) completaram até o Ensino Médio, 50% (10/20) com Ensino Superior e 70% (14/20) com renda acima de dois salários mínimos. Das mulheres que tiveram TEV, 85% (17/20) utilizavam COC de terceira e quarta gerações e, entre as que não tiveram o evento, 54,4% (109/200) utilizaram essas gerações de COC. A maioria das mulheres, em ambos os grupos, utilizavam COC há mais de um ano (63,5% - 127/200, sem TEV; 60% - 12/20, com TEV) e 40% (8/20) das mulheres que tiveram TEV também tiveram histórico familiar para este evento. Com relação ao polimorfismo da ECA, das mulheres que tiveram TEV, 5% (1/20) apresentaram o polimorfismo II, 50% (10/20) apresentaram o polimorfismo DD, enquanto 45% (9/20) foram ID. Nas mulheres que não tiveram TEV, 45,5% (91/200) foram DD, enquanto 36% (72/200) ID e 18,5% (37/200) II. A frequência do alelo D nas mulheres com e sem TEV foi, respectivamente, de 72,5% e 63,5%. No presente estudo, tanto o modelo recessivo (genótipo DD) (OR: 1,19, IC 95%: 0,51-2,71, p = 0,353) quanto o modelo dominante (genótipo II) (OR: 0,23, IC 95%: 0,03-1,82, p = 0,105) não estiveram associados ao TEV nas mulheres em uso de COC. O uso de 3ª e 4ª gerações de COC foi associado às mulheres que tiveram TEV, as quais possuíam maior renda e, em sua maioria, negras e pardas. Nas mulheres do presente estudo, não houve associação do polimorfismo da ECA com TEV, mesmo quando avaliados os modelos recessivo e dominante. Segundo Kieszko e colaboradores (2016), o aumento da atividade da ECA, que constitui maior risco para TEV e doenças cardiovasculares, está relacionado com o genótipo DD. Já o estudo realizado por Munhoz e colaboradores (2005) observou um efeito protetor do genótipo DD em relação à ocorrência de TEV. Assim, os dados quanto ao papel do polimorfismo da ECA precisam ser mais bem esclarecidos, principalmente utilizando maior número de mulheres com o desfecho.

685 USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS E ÍNDICES DE VOLUME PLAQUETÁRIO: ANÁLISE TRANSVERSAL DO ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)

Batista TR[a], Maluf CB[b], Ribeiro ALP[b], Barreto SM[b], Figueiredo RC[a], Rios DRA[a]

[a] *Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), São João del-Rei, MG, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivo: Investigar em uma amostra de mulheres em idade fértil a associação entre o uso (atual e passado) de COs e os índices de volume plaquetários (IVPs). **Metodologia:** Estudo transversal realizado com mulheres em idade fértil participantes da linha de base (2008-2010) do ELSA-Brasil, de Minas Gerais e Rio Grande do Sul, que tinham informações sobre IVPs (N = 611). As medições dos IVPs foram realizadas em analisador hematológico XE 2100 D (Sysmex, Kobe, Japão). O volume plaquetário médio (VPM) foi calculado usando a fórmula VPM (fL) plaquetócrito/contagem de plaquetas, onde o plaquetócrito é a razão entre o volume de plaquetas e o volume total de sangue de um indivíduo. A largura de distribuição de plaquetas (PDW) foi obtida a partir da distribuição do tamanho do histograma de plaquetas e foi definida no nível de 20%. A porcentagem de plaquetas superior a 12 fL foi definida como a proporção de plaquetas grandes (P-LCR). Todas as participantes foram questionadas sobre o uso de COs e categorizadas em usuárias atuais, ex-usuárias e não usuárias. As categorias foram comparadas por meio do teste de ANOVA e Kruskal-Wallis e o $p < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significante entre usuárias atuais (N = 51, idade média: 42,3 ± 4,6), ex-usuárias (N = 419, idade média: 45,3 ± 4,8) e não usuárias (N = 141, idade média: 45,6 ± 5,3) de COs quanto aos valores médios de VPM (10,2 ± 0,83 *vs* 10,3 ± 0,84 *vs* 10,2 ± 0,89 fL; p = 0,104), PDW (11,9 ± 1,72 *vs* 12,1 ± 1.68 *vs* 12 ± 1,84%; p = 0,578) e P-LCR (26,9 ± 7,46 *vs* 27,5 ± 7,25 *vs* 26,3 ± 7,50%; p = 0,254). **Discussão:** Em nosso estudo não foi observada associação entre os IVPs e uso (atual e passado) de COs. Embora as plaquetas apresentem funções pró-inflamatórias e pró-coagulantes, os nossos resultados parecem sugerir que os IVPs não são úteis para avaliar o estado de hipercoagulabilidade decorrente do uso de COs. Alguns estudos já demonstraram que o efeito dos COs sobre a coagulação sanguínea parece ocorrer devido ao aumento da produção hepática de fatores de coagulação (VII, VIII, IX, X, XII e XIII), diminuição da produção de anticoagulantes naturais (proteína S e antitrombina) e desenvolvimento de resistência adquirida à proteína C ativada, outro anticoagulante natural. Entretanto, estudos que investigaram o papel das plaquetas no desenvolvimento desse estado de hipercoagulabilidade são escassos. Cumpre ressaltar que a busca por marcadores de fácil obtenção e baixo custo, como os IVPs, que se associem com quadros de hipercoagulabilidade é importante, visto que poderia contribuir para um rastreamento rápido, fácil e barato dessa condição. **Conclusão:** Não houve associação entre uso (atual e passado) e IVPs. Estudos longitudinais são necessários para confirmar nossos achados.

686 DEFICIÊNCIA DA PROTEÍNA ARHGAP21 ACELERA PROCESSO HEMOSTÁTICO EM CAMUNDONGOS HETEROZIGOTOS NOCAUTES

Bernusso VA[a], Lazarini M[b], Ferro KV[a], Vicente CP[a], Saad STO[a]

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

Objetivo: Rho GTPases são os principais reguladores na dinâmica do citoesqueleto de plaquetas e são essenciais para a agregação plaquetária e a formação de trombos. ARHGAP21 é uma RhoGAP para as Rho GTPases RhoA, RhoC e Cdc42 e nossos estudos têm mostrado que esta proteína participa do processo de diferenciação megacariocítica, interage com a alfa-tubulina e modifica proteínas que regulam os microtúbulos em células mieloides. O objetivo deste trabalho foi avaliar a papel da Arhgap21 na resposta hemostática em modelo animal. **Material e métodos:** Animais heterozigotos nocautes para a Arhgap21 e selvagens foram utilizados, com idade de 8 a 10 semanas. O tempo de hemorragia foi avaliado pelo tempo de sangramento caudal em camundongos Arhgap21$^{+=}$ (n = 16) e selvagens (n = 15). Para investigar a formação do trombo, camundongos Arhgap21$^{+=}$ (n = 10) e selvagens (n = 8) foram anestesiados e a lesão foi promovida através da inserção de um pedaço de papel saturado em cloreto férrico ($FeCl_3$15%) e posicionado na parte superior da carótida por 3 minutos. O tempo de oclusão da artéria dos animais foi quantificado por sonda. As imagens da oclusão foram capturadas por meio de microscopia intravital. Leucócitos e plaquetas foram corados com a solução de rodamina 6G através da injeção da solução via caudal e o processo trombótico foi analisado com o auxílio de uma câmera e microscópio. Para análise da agregação plaquetária, plasma rico em plaqueta dos camundongos Arhgap21$^{+=}$ (n = 6) e selvagens (n = 5) foram coletados, adicionados 0,25 U/mL de trombina e a porcentagem da agregação foi medida pelo agregômetro Chrono-log durante 8 minutos. **Resultados:** Animais Arhgap21$^{+=}$ apresentaram menor tempo de sangramento da veia caudal em comparação aos animais selvagens (média 32,44 segundos *vs* média 49,48 segundos; p = 0,001). A formação de trombo arterial induzida por $FeCl_3$ resultou em menor tempo de agregação plaquetária em animais Arhgap21$^{+=}$ em comparação aos animais selvagens (média 2,91 minutos *vs* média 6,05 minutos; p = 0,01), sendo que dois animais Arhgap21$^{+=}$ estavam totalmente trombosados após a lesão com $FeCl_3$. Os trombos formados foram mais rápidos nos camundongos Arhgap21$^{+=}$ em comparação aos camundongos selvagens, resultando em oclusão completa do vaso (100% *vs* 65%). Camundongos Arhgap21$^{+=}$ apresentaram 85% de agregação plaquetária, enquanto os animais selvagens mostraram 40% de agregação nas mesmas condições (p = 0,007). **Discussão:** Nossos resultados indicam um menor intervalo entre a formação do trombo e a completa oclusão nos animais Arhgap21$^{+=}$ em comparação aos animais selvagens. O fluxo sanguíneo nos animais Arhgap21$^{+=}$ também parece ser menor, o que pode contribuir para a formação, adesão de agregados plaquetários e estabilização do trombo nestes animais mais rapidamente. **Conclusão:** Nossos resultados indicam pela primeira vez que a proteína Arhgap21 participa da função plaquetária e deve ser um importante regulador do processo hemostático.
Financiamento: FAPESP e CNPq.

687 GERAÇÃO DE TROMBINA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL EM USO DE DABIGATRANA

Duarte RCF[a], Ferreira CN[a], Lopes G[a], Figueiredo EL[b], Carvalho MDG[a]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Hospital Lifecenter, Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivos: A dabigatrana é um inibidor direto da trombina utilizado para prevenção primária e secundária de eventos tromboembólicos nos pacientes com fibrilação atrial (FA). No RE-LY, estudo clínico de fase III, foi relatado maiores taxas de infarto do miocárdio (IM) nos pacientes em uso desse medicamento. Desde então, a relação entre o uso da dabigatrana e o aumento do risco de IM tem sido um tópico controverso de discussão. Portanto, o objetivo desse estudo foi avaliar o perfil de geração de trombina em pacientes com FA em uso de dabigatrana, comparado ao grupo controle. **Material e métodos:** Participaram desse estudo 22 indivíduos, incluindo os pacientes com FA em uso de dabigatrana (n = 5) e o grupo controle (n = 17). O teste de geração de trombina (GT) foi realizado pelo método de CAT (*Calibrated Automated Thrombogram*), incluindo a análise dos parâmetros de *Lag Time* (min), *Endogen Thrombin Potential* (ETP, nM.min) e *Peak* (nM). Os dados foram apresentados como mediana e intervalo interquartílico e analisados pelo teste Mann-Whitney. p < 0,005 foi considerado significativo. **Resultados:** Pacientes em uso de dabigatrana apresentaram uma maior GT caracterizada pelo aumento dos parâmetros ETP [dabigatrana × controle: 4.274 (3.865) × 1.390 (307); p = 0,0022] e *Peak* [dabigatrana × controle: 767 (1.057) × 323 (97,2); p = 0,0122]. Em relação ao *lag time*, foi observado um prolongamento desse parâmetro nos pacientes em uso de anticoagulante [dabigatrana × controle: 3,93 (2,02) × 1,92 (0,67); p = 0,0048]. **Discussão:** O aumento da GT nos pacientes em uso de dabigatrana pode explicar, em parte, o aumento da incidência de IM relatada no RE-LY. Sabe-se que o *lag time* corresponde aos ensaios coagulométricos tradicionais, como o tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPA), e a maioria dos pacientes em uso de dabigatrana apresentam um TTPA prolongado. Como o teste de GT é sensível para detecção de estados de hiper e hipercoagulabilidade, este poderia ser útil para avaliar o risco de trombose ou hemorragia nesses pacientes. **Conclusão:** Considerando ser o ETP o parâmetro que melhor correlaciona com a clínica, e com base nos valores elevados do ETP para os pacientes em uso de dabigatrana, estudos mais robustos devem ser desenvolvidos visando esclarecer esta intrigante e paradoxal resposta ao uso desse anticoagulante.
Suporte: CNPq, CAPES e FAPEMIG.

688 PERFIL DO POTENCIAL DE GERAÇÃO DE TROMBINA EM MULHERES COM E SEM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO SOB TRATAMENTO

Wb C[a], Duarte RCF[a], Consoli RV[b], Neiva CLS[b], Pádua PM[b], Nunes FFC[a], Alves LCV[a], Guimarães TMPD[a], Toledo VPCP[a], Carvalho MDG[a]

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

Objetivos: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune de caráter inflamatório e multissistêmico, com frequentes recidivas (*flares*). Um aspecto bastante frequente e pouco estudado no LES está relacionado às manifestações trombóticas. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar se os períodos de atividade do LES, diagnosticados pelo SLEDAI-2K, estão relacionados à ativação da hemostasia, predispondo a complicações trombóticas. **Métodos:** Para responder a este objetivo, foram selecionadas 90 mulheres, em faixas etárias entre 19 a 61 anos, distribuídas em três grupos: Grupo 1 (n = 30): mulheres saudáveis (controle); Grupo 2 (n = 30): mulheres com LES em tratamento, apresentando baixa atividade da doença (LESAB) (SLEDAI 2k < 4); Grupo 3 (n = 30): mulheres com LES em tratamento apresentando atividade moderada/alta da doença (LESAMA) (SLEDAI 2k > 4). Para investigar ativação da hemostasia foi empregada a técnica de Geração de Trombina TGT), pelo método de CAT (*Calibrated Automated Thrombogram*), utilizando plasma citratado pobre em plaquetas (PPP) e fator tissular (FT) em baixa e alta concentrações (PPP Reagent Low TF e PPP Reagent High TF, respectivamente – Stago Diagnostica). **Resultados:** Comparando-se as duas concentrações de FT empregadas na TGT, na condição Low TF, os parâmetros *lag time* e ETP permitiram discriminar melhor pacientes com LES de controles (p < 0,0332 e p < 0,0001, respectivamente), bem como pacientes com baixa atividade da doença (LESAB) em relação àquelas com alta atividade (LESAMA) (p < 0,0001 para ambos), respectivamente. **Discussão e conclusão:** Com base nos resultados do TGT como um todo, pode-se admitir ativação da hemostasia nas pacientes com LES, particularmente naquelas com a doença em atividade, apesar do tratamento. Além do mais, o TGT na condição "Low TF" se mostrou promissor na distinção entre pacientes com baixa e moderada/alta atividade do LES, portanto potencialmente útil na identificação das pacientes com a doença em atividade.
Suporte: CNPq, CAPES e FAPEMIG.

689 TROMBOEMBOLISMO PULMONAR EM PACIENTE JOVEM COM HIPER-HOMOCISTEINEMIA

Santos ABVD, Neto LAF, Facundo AN, Medeiros UL, Barbosa DIS, Lopes SM, Oliveira IP, Kunihira BH, Abbes H, Koda DTA

Hospital Municipal Doutor Carmino Caricchio, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relato de caso de paciente adulto jovem, sem comorbidades, evoluindo com TEP em que, na avaliação diagnóstica, evidenciou-se causa subjacente. **Relato de caso:** L.S.S., 27 anos, sexo masculino, natural e procedente de São Paulo-SP, maratonista, queixava-se de dor ventilatória-dependente em hemitórax direito, de moderada intensidade, de forma súbita e associada à dispneia aos moderados esforços há 3 dias. Negava tosse, hemoptoicos, perda ponderal não in-

tencional, sudorese noturna. Ao exame físico, apresentou bom estado geral, lúcido, orientado e consciente, ventilando em ar ambiente e SO2 96%, eupneico, acianótico, com boa perfusão periférica, afebril. A ausculta cardíaca era normal e na ausculta pulmonar apresentava murmúrios vesiculares diminuídos em base direita. Pressão arterial de 100×70 mmHg, frequência cardíaca de 70, frequência respiratória de 18 irpm. Negava comorbidades e medicações de uso contínuo. Negou etilismo e tabagismo. Não há história familiar de episódios tromboembólicos. Negou viagens recentes e cirurgias prévias. Exames complementares: ECG é sinusal, provas de coagulação normais, gasometria apresentando leve hipoxemia, CPK, CK-MB e troponina normais. Dímero-d 4,0 ug/mL (VN: Inferior a 0,50). Considerando o baixo risco para tromboembolismo pulmonar (TEP) pelo escore de Wells, foi submetido à tomografia computadorizada de tórax, com protocolo para TEP, que evidenciou presença de trombos subsegmentares à direita. Em investigação complementar, encontramos dosagem de antitrombina III, proteínas C e S, anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM, beta2-glicoproteína 1 e fator V de Leiden, todos dentro da normalidade. Dosagem sérica de homocisteína 116 µmol/L (valor de referência de 14 µmol/L), dosagem de ácido fólico e vitamina B12 dentro da normalidade. Em investigação posterior, identificou-se presença de homozigoto mutante para homocisteína (mutação genética C677T). Foi iniciada warfarina com alvo de INR entre 2 e 3. Optamos por manter anticoagulante por 6 meses e o uso de ácido fólico contínuo. Recebeu alta estável e foi encaminhado ao acompanhamento ambulatorial. **Discussão:** TEP é uma doença em que há obstrução da artéria pulmonar ou um dos seus ramos com diminuição do aporte sanguíneo pulmonar para a área irrigada. Um dos fatores de risco são as trombofilias hereditárias. A hiper-homocisteinemia foi recentemente reconhecida como fator de risco para doença tromboembólica. Trata-se de um distúrbio do metabolismo da homocisteína, um derivado aminoácido sulfúrico que, em excesso, parece estar relacionado a alterações endoteliais por mecanismos oxidativos e inflamatórios, e por reduzir a biodisponibilidade de óxido nítrico, potente vasodilatador endógeno. A hiper-homocisteinemia leva a riscos ainda maiores de fenômenos tromboembólicos, como TVP, embolia pulmonar, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral isquêmico. Eventos trombóticos, como tromboembolismos venosos em indivíduos jovens (< 45 anos), sem fatores de risco associados, devem levar à suspeição clínica de trombofilias. **Conclusão:** O caso relatado, portanto, tem sua importância uma vez que se trata de um evento raro, mas que não deve, entretanto, ser esquecido na investigação de pacientes com quadro de TEP, sem fatores de risco conhecidos.

690 AVALIAÇÃO DA HEMOSTASIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER E DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL POR MEIO DO TESTE DA GERAÇÃO DE TROMBINA

Loures CMG, Silva MVF, Magalhães CA, Fraga VG, Duarte RCF, Souza LC, Caramelli P, Gomes KB, Carvalho MDG

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

O mal de Alzheimer (DA) é uma doença de alta morbidade e custo. Evidências em estudos epidemiológicos e clínicos sugerem que os fatores de risco vascular podem estar diretamente envolvidos na DA. Na população brasileira, raros estudos foram conduzidos para se conhecer melhor o *status* hemostático dos pacientes com DA ou outros quadros demenciais como demência frontotemporal (DFT), ou mesmo em indivíduos idosos sem comprometimento cognitivo. Os estudos apontam para uma correlação entre um aumento do estado pró-coagulante e a perda da capacidade cognitiva nos pacientes com DA, e o perfil hemostático ainda não está bem elucidado nos pacientes com DFT. Os estudos avaliando o potencial de hipercoagulabilidade por meio da técnica de geração de trombina (TGT) são escassos em pacientes portadores de demências. Foram recrutados 32 pacientes portadores de DA, 29 pacientes portadores de DFT e 29 sem declínio cognitivo (controles). A TGT foi determinada em amostras de plasma pobre em plaquetas (PPP) por meio do método de CAT (*Calibrated Automated Thrombogram*) com e sem adição de proteína C ativada (PCa). Foram avaliados os parâmetros de ETP (*Endogenous Thrombin Potential*), *peak*, *lag time* e *time to peak*. Não foram observadas diferenças nos parâmetros da geração de trombina nas condições LFT (*low tissue factor*) e HTF (*high tissue factor*) entre grupos controle, DFT e DA. Apenas foi observado um aumento no tempo do *lag time* (min) entre grupos DA (3,68; Q1: 3,33, Q3: 5,00) em relação ao controle (3,27; Q12,67, Q3: 3,80) (p = 0,002; Mann-Whitney) na condição HTF com adição de PCa. Ressalta-se a importância do ETP na avaliação hemostática, pois é o parâmetro que indica a concentração de trombina formada representando o balanço de fatores pró-coagulantes e anticoagulantes, além de correlacionar com a resposta *in vivo*. Diferença apenas no *lag time* entre controle, DFT e o grupo DA na condição HTF com adição da PCa sinaliza para uma maior sensibilidade à ação desse anticoagulante no grupo de pacientes que levou a um prolongamento no tempo para início da geração da trombina. Dessa forma, os parâmetros da TGT, salvo o *lag time*, não conseguiram discriminar entre pacientes com DA, DFT e controles, portanto não agregando informação adicional sobre o perfil hemostático nas demências estudadas.

Apoio: CAPES, FAPEMIG e CNPq.

691 AVALIAÇÃO DA GERAÇÃO DE TROMBINA E SUA ASSOCIAÇÃO COM A FUNÇÃO MICROVASCULAR DIGITAL: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)

Silva APF[a], Batista TR[a], Maluf CB[b], Ribeiro ALP[b], Barreto SM[b], Carvalho MDG[a,b], Figueiredo RC[a], Rios DRA[a]

[a] *Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), São João del-Rei, MG, Brasil*

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

Objetivo: Avaliar a associação entre função microvascular digital e geração de trombina entre os participantes, de Minas Gerais, da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). **Metodologia:** Estudo transversal realizado com uma subamostra de participantes da linha de base (2008-2010) do ELSA-Brasil, em Minas Gerais (n = 517) que realizaram exame para avaliação endotelial por meio da função microvascular digital pelo método da tonometria arterial periférica (PAT). Os parâmetros avaliados pelo método PAT foram a amplitude média do pulso basal (BPA) e o PAT-ratio, sendo que este avalia a variabilidade da hiperemia reativa. O teste de geração de trombina (TGT) foi feito pelo método CAT® (*Calibrated Automated Thrombogram*) com baixa (*low*) e alta (*high*) concentração de fator tissular (FT). Os parâmetros do TGT foram comparados entre participantes com o BPA < 6,62 e BPA > 6,62, cujo valor equivale ao 3º quartil na distribuição da amostra e entre participantes com PAT ratio < 0,208 e PAT ratio > 0,208, cujo valor equivale ao 1º quartil na distribuição da amostra. Os grupos foram comparados por meio do teste t e o p < 0,05 foi considerado significativo. **Resultados:** Do total de 517 participantes, 266 (51,5%) são homens e 251 (48,6%) são mulheres; e 216 (41,8%) possuem entre 45 a 54 anos de idade. Aproximadamente 75% dos participantes possuem valor de BPA < 6,62 e valores de PAT ratio > 0,208. O grupo de BPA > 6,62 teve, na condição *Low* FT, média de *peak* significativamente maior que aqueles com BPA < 6,62 (289,7 ± 86,7 *vs* 269,5 ± 92,6, p < 0,05). Os outros parâmetros do TGT na condição *Low* FT, bem como todos os parâmetros do TGT na condição *High* FT, não foram significativamente diferentes entre os grupos. Além disso, nenhuma associação foi observada entre PAT ratio e os parâmetros do TGT. **Discussão:** Foi possível observar que os participantes que apresentavam pior função endotelial (BPA > 6,62) apresentaram, na condição *Low* FT, maior pico de geração de trombina (*peak*), que corresponde à concentração máxima de trombina formada durante o processo de coagulação. Quando o FT é usado como um gatilho em concentração mais baixa, as reações se tornam mais lentas, permitindo capturar possíveis alterações na via intrínseca, incluindo os fatores VIII, IX e XI. Em contrapartida, quando altas concentrações de FT são usadas, as reações são muito rápidas e apenas os fatores da via extrínseca exercem influência sobre o TGT. Portanto, nossos achados sugerem que a piora da função endotelial afeta principalmente a via intrínseca da coagulação, já que os resultados na condição High FT não se mostraram estatisticamente associados à função endotelial. Apesar do aumento da concentração máxima de trombina gerada (*peak*), o ETP não foi diferente entre os grupos sugerindo um equilíbrio entre as forças pró e anticoagulantes, mesmo após piora da função endotelial. **Conclusão:** O presente estudo mostrou que a pior função endotelial, avaliado pelo parâmetro BPA > 6,62, mostrou-se associado com um maior pico de geração de trombina.

692 THE IMPACT OF ANTIBODY PROFILE ASSOCIATED WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME AND THROMBOSIS IS DEPENDENT OF LABORATORY PLATFORM

Fernandes MCGL, Delima-Montalvão SA, Soares SMS, Huber SC, Orsi F, Depaula EV, Yamaguti GG, Colella MP, Annichinno-Bizzacchi JM

Laboratório de Hemostasia e Trombose, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Introduction: The diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS) is based on the persistent detection of antiphospholipid antibodies (aPL), based on two assays: functional assay lupus anticoagulant (LA), and immunological assays anticardiolipin (aCL) and anti-2 glicoprotein I (a2GPI). With heterogeneous antibodies' profile, the aPL assays have a high coefficient of variation, evidenced by external quality control programs, close to 50% for aCL/a2GPI. The objective of this study was to compare the aCL and a2GPI test performance with two different methodologies. **Methodology:** The presence of aPL was evaluated in a retrospective study for one year. The methodology was performed following international guidelines from the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). For LA were used: Dilute Russell's viper venom time (dRVVT) and Silica Clotting Time (SCT). The antiphospholipid antibodies with solid phase were evaluated by in-house ELISA and by chemiluminescence (CliA, Hemosil). The profiles of aPL antibodies were evaluated as: single positive (aCL-/a2GP1-/LA+), double positive (aCL-/a2GP1+/LA+), and triple positive (a2GP1+/aCL+/LAC+). **Results:** In this study, 396 samples were included, and 66 (17%) patients under investigation had APS associated with thrombosis. The CliA platform showed a higher number of positive results for IgG and IgM aCL when compared with the ELISA platform. In contrast, IgG and IgM B2GP1 CliA showed a lower number of positive results when compared with the ELISA plataform. However, the B2GP1 performed with in-house ELISA, which did not use any B2GP1 protein for sensibilization of wells, presented poor specificity. Besides, this test did not show discrimination between IgG and IgM antibodies. The agreement of antibody profile results of ELISA and CliA was evaluated with LA results. In general, the CliA results presented higher concordance with LA positive results than with the ELISA results. For samples with negative results for LA the IgG and IgM B2GP1 ELISA showed higher frequency of positivity (25/219 – 11%) when compared with IgG and IgM B2GP1 CliA assays (6/219 – 2%). The profile of antibodies according to assay positivity for B2GP1 was evaluated as triple, double, and single positivity. A significant difference was found when ELISA and CliA platform assays were evaluated with this antibody profile classification. The number of patients classified as triple positive was 2 times higher when comparing CliA (n = 26) and ELISA (n- = 13), while double and single positive results were higher with ELISA when compared to CliA. Finally, the occurrence of thrombosis was evaluated according to all profiles to identify if the triple positivity is associated with poor prognosis and if is different with ELISA and CliA assay. The frequency of thrombosis was 92% in patients classified as triple positive with CliA and 73% in those classified according to ELISA. In patients with thrombosis the double positivity was present in 50% when the CliA method was used and in 33% with ELISA. **Discussion and Conclusions:** This study showed the importance of the laboratory platform applied to perform the APS diagnosis. The impact of antibody profile associated with antiphospholipid syndrome and thrombosis is dependent of laboratory platform. Our results highlight the importance of standardization of methods, as these results present a crucial role on the indication of anticoagulation.

693 TROMBOSE ARTERIAL EM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA) – RELATO DE CASO

Mesquita FP[a], Vieira FCL[a], Maia GA[a], Petrocchi JA[a], Gloria ABF[a], Ribeiro DD[a], Fagundes EM[a], Rezende SM[a,b]

[a] *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

[b] *Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivo: Apresentar caso clínico de trombose arterial e abordagem de anticoagulação em paciente com diagnóstico de LPA. **Materiais e métodos:** Descrição de caso atendido em maio de 2018 no serviço de hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). **Resultados:** AFTR, 50 anos, sexo masculino, sem comorbidades prévias, procura atendimento médico devido a claudicação em membro inferior esquerdo (MIE) de três semanas de evolução e pancitopenia em hemograma recente. Propedêutica medular evidenciou promielócitos atípicos e presença do gene de fusão PML-RARa, confirmando diagnóstico de LPA. Duplex de membros inferiores mostrou oclusão de artérias tibial anterior, posterior e fibular em MIE e de tronco tibiofibular ipsilateral. Excluída a necessidade de abordagem cirúrgica, optou-se por anticoagulação plena com enoxaparina. A indução da remissão da LPA foi com ATRA e daunorrubicina, conforme protocolo ICAPL-2006. No dia 14 da indução intercorreu com síndrome de diferenciação e com hemoptise em moderada quantidade, sendo suspensos temporariamente ATRA e anticoagulante. Reiniciada heparina em dose profilática quatro dias depois, quando níveis de plaquetas se encontravam acima de 20.000 e, quando estabilizadas acima de 50.000, foi associado ácido acetilsalicílico (AAS) 100 mg/dia, além de rosuvastatina 20 mg/dia. **Discussão:** Tromboembolismo é uma complicação conhecida das leucemias mieloides agudas, especialmente em pacientes com leucocitose à apresentação inicial, presença de FLT3-ITD e expressão de CD2. Ocorre com maior frequência na LPA em relação às demais glucoses agudas. Todavia, a vaso-oclusão espontânea em artérias principais é um evento muito raro, particularmente em pacientes sem vasculopatia preexistente. Não há estratégias bem estabelecidas na literatura para prevenção e tratamento. Optado, no caso apresentado, pela utilização de enoxaparina, com ajuste de doses – profilática ou terapêutica, conforme evolução clínica do paciente e anormalidade laboratoriais de coagulação. Considerando a etiologia multifatorial das doenças cardiovasculares, optou-se por iniciar AAS e estatina para a redução de possíveis fatores de risco associados. **Conclusão:** A complexa coagulopatia da LPA é um fator complicador na abordagem de eventos tromboembólicos frente ao risco concomitante de eventos hemorrágicos, de forma que a conduta tende a ser individualizada. É necessária a realização de maiores estudos e de publicações de casos semelhantes para melhor entendimento e consequente padronização no manejo desses pacientes.

694 PANCITOPENIA SECUNDÁRIA A HIPERESPLENISMO DECORRENTE DE TROMBOSE DE VEIA PORTA ASSOCIADA À ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

Santos ABVD, Facundo AN, Pedrão ND, Medeiros UL, Neto LAF, Peixoto RM, Koda DTA, Kunihira BH, Lopes SM, Facundo AN

Hospital Municipal Doutor Carmino Caricchio, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrição de um caso de pancitopenia secundária à trombose de veia porta associada à anemia hemolítica autoimune, sem causa definida. **Relato de caso:** N.M.J., sexo feminino, 27 anos, com quadro de dor astenia, fraqueza generalizada, desânimo. Associado ao quadro, paciente relata dor abdominal iniciada há 3 meses. Negava antecedentes mórbidos e uso de medicações continuadas, inclusive anticoncepcional oral. Foi internada para realização de propedêutica diagnóstica, no qual foi realizada ultrassonografia de abdome a qual demonstrou presença de esplenomegalia e líquido livre em cavidade. Dos exames laboratoriais iniciais, encontramos hemoglobina de 5,8 g/dL, leucócitos de 1.800/mm^3, plaquetas de 30.000/mm^3. Funções tireoidiana e renal encontravam-se normais, assim como provas de função hepática. Perfil de ferro normal, ácido fólico e vitamina B12 também dentro dos valores normais. Sorologias para citomegalovírus, Epstein-Barr, leishmaniose, hepatites virais, HIV I e II, HTLV e VDRL negativos. Eletroforese de proteínas e de hemoglobina normais. FAN 1:80, anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anti-DNA, anti-Sm todos negativos. Encontramos provas de hemólise presente na investigação: haptoglobina de 8 mg/dL (VN: 30-200 mg/dL), DHL 800 U/l, Coombs direto positivo, reticulócitos de 3,5%. Paciente fora submetida a mielograma, o qual demonstrou medula hipercelular com parada de maturação em segmentados. Pesquisa para esquistossomose negativa. Dímero-D de 4 mcg/mL (VN < 0,5 mcg/mL). Pesquisa de G6PD normal. A pesquisa para trombofilias congênitas (fator V de Leiden, mutação

no gene da protrombina, hiper-homocisteinemia, deficiência das proteínas C e S, e deficiência de antitrombina A) não demonstrou anormalidades. Pesquisa de hemoglobinúria paroxística noturna negativa. A tomografia de abdome demonstrou veia porta não caracterizada, o que foi avaliado pelo doppler de veia porta que confirmou a trombose de veia porta. Os exames laboratoriais não evidenciaram alterações que pudessem esclarecer a sua etiologia, portanto a trombose foi considerada idiopática. **Discussão:** A trombose da veia porta (TVPo) se refere à obstrução completa ou parcial do fluxo sanguíneo na veia porta devido à presença de um trombo na luz do vaso. A etiologia da TVPo, geralmente, é multifatorial, sendo os fatores de risco divididos em locais e sistêmicos. As manifestações agudas incluem congestão e isquemia intestinal, que podem causar dor e/ou distensão abdominal, e esplenomegalia. Por outro lado, a TVPo pode ser assintomática em sua forma crônica, exceto pela presença de hiperesplenismo e consequente pancitopenia, varizes esofágicas, circulação colateral abdominal e ascite. **Conclusão:** Descreve-se um caso de pancitopenia secundária a hiperesplenismo, como manifestação crônica de trombose de veia porta, em uma associação com anemia hemolítica autoimune, a qual, após investigação copiosa, não se identificou causa primaria, sendo classificada como idiopática.

695 COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA DO USO DE ESTATINAS EM RELAÇÃO À WARFARINA E HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR PARA PREVENÇÃO DE EVENTOS TROMBÓTICOS NA SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLIPÍDEO

Puls ML[a], Moysés TR[a], Puls AAL[b]

[a] *Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil*
[b] *Clínica Gastro-Hematológica Ararense, Araras, SP, Brasil*

Introdução e objetivo: A síndrome do anticorpo antifosfolipídeo (SAF) é uma patologia autoimune caracterizada por títulos elevados de anticoagulante lúpico e/ou anticardiolipina associados a eventos trombóticos, embora os mecanismos pelos quais os anticorpos circulantes atuem contra fosfolípides intracelulares permaneçam incertos. Desse modo, a condição detém elevado interesse médico-científico, uma vez que é causa importante de trombose arteriovenosa e abortos espontâneos. O tratamento da SAF ainda é controverso, uma vez que as decisões terapêuticas potencialmente apresentam risco de cobertura antitrombótica insuficiente ou risco excessivo associado à anticoagulação e seus efeitos adversos. É estabelecida a eficácia do uso de estatinas para redução de índices de tromboembolismo venoso populacional, entretanto o uso desses fármacos para SAF ainda é pouco estudado. Este artigo teve como objetivo determinar, através de revisão sistemática da literatura científica especializada, a eficácia do uso de estatinas na prevenção de eventos trombóticos na SAF em relação ao tratamento convencional. **Método:** Bases de dados eletrônicas (MEDLINE acessada via PubMed, LILACS, SciELO e Cochrane Library) foram consultadas retrospectivamente de junho de 2013 a março de 2018, utilizando as palavras-chave *treatment*, *managment*, *therapeutics*, *approach*, *statins*, *antiphospholipid* e *syndrome*. A busca se limitou aos artigos escritos em inglês e português. A seleção foi realizada independentemente por dois pesquisadores, incluindo-se os estudos que ambos julgaram relevantes. Os critérios de inclusão basearam-se em estudos de pacientes adultos com SAF que foram tratados com estatinas, que analisaram as complicações e estado geral do paciente após o tratamento. Foram excluídos relatos de caso, artigos de opinião e trabalhos com informações repetidas ou disponíveis em outras pesquisas. Foram obtidos 5 estudos randomizados e 26 estudos observacionais, de junho de 2013 a março de 2018, que respondiam satisfatoriamente ao objetivo deste trabalho. Esta pesquisa teve como limitação o grupo heterogêneo de características de pacientes, metodologias de estudo e número reduzido de trials. **Resultados:** É consenso que a warfarina permanece sendo o tratamento padrão na prevenção de eventos trombóticos em pacientes com SAF. Os estudos randomizados demonstram melhor eficácia no uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) em baixas doses em caso de eventos trombóticos refratários ao tratamento convencional na SAF. Sete revisões sistemáticas e 4 estudos randomizados evidenciaram que, em pacientes refratários a HBPM, a terapia adjuvante com estatinas deve ser considerada. Um estudo prospectivo demonstrou que o tratamento com fluvastatina durante 3 meses reduziu de forma reversível os níveis de biomarcadores inflamatórios e trombose em pacientes com níveis persistentemente elevados de anticorpos antifosfolipídeos. **Discussão:** A literatura científica obtida não conseguiu estabelecer evidências de menor número de complicações e de remissão sintomatológica em pacientes que utilizaram estatinas previamente ao tratamento com warfarina ou HBPM. Entretanto, há evidência de melhor estado geral e prognóstico no uso de estatinas após falha do tratamento usual. **Conclusão:** O uso de estatinas na SAF limita-se a pacientes refratários ao uso de warfarina ou HBPM em baixas doses na prevenção de eventos trombóticos.

696 OBESIDADE E TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Huber SC, Delima-Montalvão SA, Martinelli BM, Toni I, Silva LQ, Fernandes MCL, Soares SMS, Miranda LD, Colella MP, Annichinno-Bizzacchi JM

Laboratório de Hemostasia e Trombose, Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A obesidade atingiu proporções epidêmicas e as alterações pró-trombóticas têm sido consideradas um fator de complicação da obesidade, especialmente nas doenças cardiovasculares. A relação da obesidade com eventos ateroscleróticos é bem descrita, mas o relacionamento com o tromboembolismo venoso (TEV) tem sido menos explorado. O objetivo deste trabalho foi avaliar a presença dos fatores de risco cardiovascular e obesidade e correlacionar com alterações pró-trombóticas sistêmicas. **Métodos:** Avaliação de dados demográficos, apresentação clínica e dados laboratoriais relacionados a risco cardíaco de pacientes atendidos no ambulatório de trombose do Hemocentro da UNICAMP no período de 2013 a 2018. **Resultados:** Foram incluídos neste estudo 446 pacientes com trombose venosa profunda, 68,75% do sexo feminino, com a mediana de idade 42 anos (8-84 anos), e 31,25% do sexo masculino, com a mediana de idade de 52 anos (6-79 anos). Em relação à origem étnica, 60,40% eram caucasianos e 27,60%, afrodescendentes. Quanto à apresentação clínica, 157 pacientes apresentaram trombose espontânea, 19% (30/157) destes pacientes com múltiplas tromboses, enquanto 289 pacientes apresentaram trombose provocada, sendo 13% (37/289) com múltiplas tromboses. Dentre os fatores desencadeantes de trombose provocada destacam-se: 41,24% o uso de contraceptivo oral, 11,3% internação e imobilização e 9,3% internação. Em relação à SPT, 54,7% apresentam SPT discreta 19,5% moderada, e 18,2% grave. Quanto aos hábitos e obesidade no total de pacientes, 10,3% eram fumantes ativos, 13% etilistas, 27,10% apresentaram IMC > 30 kg/m^2, com a mediana de 27,50 kg/m^2 (13,8-59 kg/m^2). A hipertensão estava presente em 34,1% e dislipidemia, em 19,5% dos pacientes com TVP. A presença de hipertensão foi maior em pacientes com múltiplas tromboses, 47,8% (32/67), quando comparados a pacientes com um único evento 31,3% (118/377). A presença de dislipidemia foi maior em pacientes com múltiplas tromboses, 26,90% (18/67) quando comparadas a um único evento, 18% (68/377). A frequência de pacientes com IMC > 30 kg/m^2 foi semelhante em ambos os grupos: único evento, 27,6% (104/377); e múltiplos eventos, 25,40% (17/67). A avaliação em curso deste trabalho é correlacionar os níveis de inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1, fator von Willebrand, fibrinogênio e expressão do fator tecidual com a obesidade IMC > 30 kg/m^2 em pacientes com múltiplos eventos da TVP. **Discussão e conclusões:** A obesidade e a síndrome metabólica podem estar associadas a alterações pró-trombóticas, que têm sido relacionadas a alterações inflamatórias induzidas por adipócitos, incluindo aumento dos níveis de inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1, fator de von Willebrand e fibrinogênio. Alguns estudos demostram um risco aumentado de TEV com o aumento do IMC. No entanto, ainda não está elucidado o mecanismo associado a esta correlação. Neste estudo, foi observado que a hipertensão e dislipidemia apresentaram maior frequência em pacientes com múltiplos eventos quando comparados a pacientes que apresentaram um único evento de TVP. A avaliação da relação com o padrão hemostático e o aumento do IMC na TEV estão em fase de finalização e será de grande valia para verificação da atividade pró-trombótica destes pacientes e correlação com recorrência, podendo futuramente ser avaliado como um fator de risco para múltiplos eventos.

697 MANEJO DE TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA (HIT) COM RIVAROXABANA, EM PERITRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA

Ribeiro CDES, Rothschild C, Okazaki E, Valim AKZ, D'amico EA, Atanazio M, Filho JS, Rocha V, Villaca PR

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

Objetivo: Relatar o diagnóstico de HIT (trombocitopenia induzida por heparina) no pré-transplante autólogo de medula (ATMO) de paciente com mieloma múltiplo e o tratamento de trombose aguda em veia jugular interna direita (VJID) com rivaroxabana. **Paciente e métodos:** Dados clínicos obtidos em prontuário. Diagnóstico da HIT baseado no escore dos 4 Ts e confirmado laboratorialmente por método imunológico com partículas de látex e funcional por agregometria. Revisão bibliográfica pela MEDLINE. **Resultados:** Paciente LCP, masculino, 67 anos, encaminhado ao HCFMUSP para ATMO de paciente com mieloma múltiplo em remissão parcial. O cateter venoso central implantado em VJID em 16/01/2018 foi heparinizado e a coleta de células CD34 foi realizada 6 dias depois. Em 28/01/2018, o paciente retornou com mal-estar, dor e edema em região cervical direita, cuja investigação revelou trombose em VJID. Iniciada anticoagulação plena com enoxaparina por via subcutânea. Dois dias depois, o paciente retornou com mal-estar, sudorese, tontura e sangramento gengival e em local da inserção do cateter e foi evidenciada extensão da trombose até a veia braquiocefálica e cava superior. Constatada plaquetopenia (13×10^9/L), confirmada por contagem manual. O escore dos 4 Ts mostrou alta probabilidade de HIT (trombocitopenia superior a 50% do valor inicial, embora com nadir entre 10 e 50×10^9/L, 11 dias de exposição à heparina, trombose aguda confirmada e ausência de outra causa aparente para a trombocitopenia). Os anticorpos anti-heparina foram positivos nos testes laboratoriais imunológico e funcional. Confirmada a suspeita de HIT, foi suspenso o uso de heparina e iniciada anticoagulação com rivaroxabana devido à indisponibilidade de fondaparinux no país. A contagem plaquetária começou a aumentar a partir do 3º dia sem heparina e se normalizou em 15 dias. A anticoagulação foi suspensa após 6 meses da trombose e o paciente não apresentou complicações hemorrágicas mesmo durante o período pré-enxertia do ATMO. Houve recanalização superior a 50% da VJID e negativação do anticorpo anti-heparina. **Discussão:** A HIT é uma complicação grave decorrente do uso de heparina, mediada por anticorpos ativadores de plaquetas, dirigidos contra complexos entre fator 4 plaquetário (PF4) e heparina. Condição pró-trombótica potencialmente fatal, a HIT tem no diagnóstico precoce e preciso sua chance de reversão. São imperativas a suspensão imediata da heparina e anticoagulação com outros medicamentos. Anticoagulantes orais diretos (DOACs) constituem uma opção atrativa, contudo tal experiência se restringe a relatos de casos. Na literatura, dos 46 pacientes que utilizaram rivaroxabana para tratamento de HIT, a contagem plaquetária variou de 25 a 150×10^9/L, 63% apresentavam trombose ao diagnóstico, 1 (2,2%) apresentou TEV durante o tratamento e nenhum sangramento foi observado. O paciente em questão iniciou exposição à heparina a partir do implante do cateter venoso central. Com trombose aguda extensa em vigência de plaquetopenia, o uso de rivaroxabana possibilitou o manejo do quadro de TEV, com recanalização parcial do vaso, e o paciente foi submetido ao ATMO com sucesso. **Conclusões:** O diagnóstico de HIT deve ser considerado em pacientes com trombose e plaquetopenia abrupta, mesmo que a exposição à heparina seja pouco intensa. A rivaroxabana mostrou ser uma opção eficiente e segura para anticoagulação na HIT.

698 INTERCONSULTAS DE HEMOSTASIA E TROMBOSE EM HOSPITAL ONCOLÓGICO: ANÁLISE DE 6 MESES

Rothschild C[a,b], Brandão AAGS[b], Okazaki E[a], Villaca PR[a], Rocha V[a,b]

[a] *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil*

[b] *Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivos: Avaliar a natureza e o impacto das interconsultas de hemostasia e trombose no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) durante o período de 6 meses. **Pacientes e métodos:** Estudo de coorte longitudinal, retrospectivo. Dados obtidos em prontuário eletrônico (TASY) cadastrado em banco de dados (RedCap). Incluídos todos os pedidos de interconsulta à equipe de Hematologia – Trombose e Hemostasia (H-TH) do ICESP no período de 1/12/2017 a 31/05/2018. As variáveis usadas para análise da natureza e do impacto desses atendimentos foram: número de interconsultas de trombose e hemostasia em relação ao número de interconsultas totais solicitadas à Hematologia; clínica solicitante; motivo da solicitação; número de diagnósticos esclarecidos em relação ao total de pedidos de esclarecimento diagnóstico; e número de tratamentos orientados e realizados em relação ao total de pedidos para tratamento de trombose ou controle de sangramentos. **Resultados:** No período analisado, dentre as 130 interconsultas solicitadas à Hematologia no ICESP, 71 (54,6%) foram dirigidas à equipe de H-TH. Predominaram solicitações da Oncologia (23), seguidas pelo setor de Emergência (C.A.I.O) (13) e Cirurgia do Aparelho Digestivo (8). Outras clínicas solicitantes foram: Ginecologia, UTI e Cirurgia de Cabeça e Pescoço (4 solicitações cada), Cirurgia Vascular, Ortopedia, Urologia e Mastologia (3 solicitações cada), Neurocirurgia (2) e Grupo de Dor (1). Dentre as 24 interconsultas solicitadas para elucidação diagnóstica (17 devido a alterações em coagulograma e 7 por alterações plaquetárias), 71,8% tiveram diagnósticos esclarecidos durante a internação. Das interconsultas para orientação de tratamento (23 para manejo de anticoagulação, 12 para orientação de conduta frente à trombose, 7 para preparo pré-operatório e 5 para controle de sangramentos), 98,5% tiveram condutas definidas e iniciadas ainda no Hospital. O tempo de seguimento no período hospitalar variou de 1 a 25 dias – com média de 6 dias, e acima de 50% dos pacientes foram encaminhados para seguimento ambulatorial pela equipe de H-TH. **Discussão:** Cerca de 10% dos pacientes com neoplasias sólidas e hematológicas morrem por sangramentos e até 20% apresentam trombose, que constitui a segunda causa de morte nesse grupo de pacientes. O diagnóstico preciso dos distúrbios da hemostasia, geralmente complexos, e o manejo de trombose em pacientes com risco de sangramentos constituem um desafio e, muitas vezes, requerem avaliação clínica e laboratorial complementar por profissionais especializados na área de Hemostasia. Os dados apresentados demonstram a relevância de se incluir esse tipo de profissional como integrante da equipe multidisciplinar de atendimento ao paciente oncológico. **Conclusões:** A demanda por avaliações de hemostasia e trombose no ICESP mostrou ser relevante. Essas interconsultas foram resolutivas para a definição diagnóstica e, sobretudo, para a orientação de tratamento dos pacientes oncológicos. O manejo de trombose e o diagnóstico de alterações em exames de triagem da hemostasia mostraram ser as principais necessidades do cuidado ao paciente oncológico na área de trombose e hemostasia neste Hospital.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: BIOLOGIA

699 EFFECT OF HYDROXYCHLOROQUINE ON CIRCULATING LEVELS OF INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Mazetto BM, Saraiva SS, Huber S, Talge F, Quinteiro L, Brito I, Zapponi K, Bassora F, Annichinno-Bizzachi J, Orsi FLA

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

Introduction: Hydroxychloroquine (HCQ) has immunologic and antithrombotic effects in systemic lupus erythematosus (SLE). However, the effect of HCQ in primary antiphospholipid syndrome (PAPS) with thrombosis is not determined. **Objective:** The aim of this study was to evaluate the impact of HCQ on the immunologic profile of PAPS patients. **Methods:** This is a prospective study that included 23 patients with PAPS and thrombosis. We quantified the circulation levels of cytokines before treatment (BT) and after 6 months of HCQ 400 mg/day. We also included 28 healthy controls, matched by age and gender, for reference values. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interleukin (IL)-2, -4, -8, -10, -17, CD40L and interferon-gama (INF-g) were performed by multiplex assays

(Milliplex, Millipore). **Results:** Patients' median age was 44 years and 83% were female. The antibody profiles were: 6 triple-positive, 6 double-positive (lupus anticoagulant – LAC plus anti-beta2glycoprotein1) and 11 isolated LAC. Before treatment, circulating levels of TNF-α were similar to controls (median 3.5 fg/mL IQ: 0.0 – 60.78 vs. 0.2 fg/mL IQ: 0.0 – 31.66; p = 0.4), but decreased after HCQ (median 0.01 fg/mL IQ: 0.0 – 0.01; p = 0.05). Levels of IL-8 were higher BT compared to controls (median 6.4 fg/mL IQ: 5.2 – 8.5 vs. 4.7 fg/mL IQ: 3.4 – 6.2; p = 0.04) and did not change after-HCQ (median = 7.5 fg/mL IQ: 5.2 – 9.3; p = 0.1). Conversely, levels of CD40L were lower BT than in controls (median 2,598 pg/mL IQ: 1,011 – 6,252 vs. 3,562 pg/mL IQ: 2,968 – 4,173; p = 0.01) and remained low after HCQ (median = 2,297 pg/mL IQ: 1,559 – 5,122; p = 0.6). Before treatment, levels of IL-2 were similar to controls but had a trend to decrease after HCQ (median 0.46 fg/mL IQ: 0.0 – 280.4 pre-HCQ and 0.01 fg/mL IQ: 0.0 – 1.0 after HCQ, p = 0.09). Levels of INF-g and IL-10 were similar between controls and patients and were not altered after HCQ; however, the amount of cytokines detected was variable. IL-4 and IL-17 were not detected. **Conclusion:** HCQ may inhibit TNF-α, an inflammatory cytokine released mainly by monocytes, which is the main inflammatory cell involved in APS pathogeneses. However, the drug has minimal effect on the levels of other interleukins.

700 USO DE RIVAROXABANA NA VASCULOPATIA LIVEDOIDE: RELATO DE CASO

Brito AS[1], Botelho LFB[1], Fernandes AS[1], Garcez PTL[1], Gomes BN[1], Medeiros FMT[1], Silva ICB[1], Silva VP[1], Texeira MMP[1], Vicente BDS[1]

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

Objetivos: Este trabalho tem como objetivo relatar o caso de uma paciente com diagnóstico de vasculopatia livedoide refratária ao uso de terapia anticoagulante tradicional. **Materiais e métodos:** Estudo de caso do tipo observacional descritivo, realizado a partir do seguimento clínico da paciente e da análise de resultados de exames laboratoriais documentados em seu prontuário. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 20 anos, relata que desde os 9 anos de idade surgiram lesões nos MMII que iniciaram como placas e pápulas eritematosas, indolores, não pruriginosas, que aumentaram gradativamente. Após um ano de evolução, procurou um dermatologista, que iniciou tratamento com anti-histamínico e corticoides, porém sem melhora. Foi solicitada biópsia das lesões, que evidenciou oclusão dos vasos da derme com deposição de fibrina intravascular e trombose, com discreto infiltrado inflamatório perivascular, compatível com vasculopatia livedoide. Na investigação complementar foi realizada pesquisa de anticorpos anti-DNA, anti-SM, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, anticardiolipina e anticoagulante lúpico, fator reumatoide e crioglobulinas. A terapêutica inicial consistiu em aspirina, pentoxifilina, carbamazepina, enoxaparina, warfarina e hidroxicloroquina, porém sem efeitos significativos. Havia controle parcial das lesões por 3 meses, quando elas novamente evoluíam com ulceração branca e dor. Refere ter realizado sessões de oxigenoterapia hiperbárica, que aliviava temporariamente a dor. Foi encaminhada ao hematologista apresentando lesões ulcerativas em MMII, dolorosas, hiperemiadas, com presença de livedo racemoso e ausência de edema. Diante do quadro supracitado, foi iniciado experimentalmente rivaroxabana 20 mg/dia e aspirina. A paciente evoluiu com hipermenorragia (com duração do fluxo menstrual de 30 dias). Então, houve redução da dose da rivaroxabana (15 mg/dia) e suspensão da aspirina, e foi acrescentada prednisona (20 mg/dia, por 5 dias) para analgesia. No acompanhamento, a paciente relatou melhora significativa da dor, com regressão das lesões ulcerativas e normalização do fluxo menstrual. Seguiu clinicamente sem novas crises álgicas. **Discussão:** A vasculopatia livedoide é uma afecção cutânea trombótica não inflamatória dos vasos sanguíneos da derme caracterizada por livedo racemoso e úlceras cutâneas dolorosas dos MMII. Como evidenciado no caso, é uma doença crônica, com exacerbações recorrentes. É mais comum em mulheres, na faixa etária de 15-50 anos. A fisiopatogenia da doença perpassa um processo de vaso-oclusão por trombose de vasos dérmicos de pequenos e médios calibres. As opções terapêuticas atuais baseiam-se em relatos de casos isolados ou série de casos e ainda é um grande desafio. O tratamento objetiva o controle da dor e a prevenção da ulceração e da cicatrização progressiva na região maleolar. Neste contexto, os anticoagulantes orais diretos (como a rivaroxabana) surgem como um potencial tratamento para esta doença. **Conclusão:** A melhora clínica da paciente com a medicação mencionada corrobora com estudos recentes que colocam esta classe de medicamentos como uma alternativa terapêutica para a prevenção bem-sucedida de infartos cutâneos e ulcerações. Ela obteve sucesso após poucas semanas de uso em monoterapia, sem efeitos colaterais significativos, com cicatrização das ulcerações e melhora da dor e da qualidade de vida.

701 EFEITO DA ISOTRETINOÍNA NO EXAME TEMPO DE PROTROMBINA

Castanhel APS, Envall N, Franzon CMR, Faria DK

Laboratório Médico Santa Luzia, Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: O tempo de protrombina (TP) avalia as vias extrínseca e comum da coagulação, prolongando-se nas deficiências seletivas ou conjuntas dos fatores II, V, VII e X durante o uso de anticoagulantes orais e na presença de inibidores específicos circulantes. Na prática clínica, a determinação do TP é um método simples, barato, que auxilia na avaliação da função hepática. A isotretinoína é o ácido 13-cis-retinoico, um derivado do retinol. É utilizada para tratar acne inflamatória. Os principais efeitos adversos são eritema, ressecamento da pele, dermatites, alterações de humor, aumento de colesterol e triglicerídeos e teratogenicidade. São descritos aumentos nas enzimas hepáticas em 5 a 35% dos pacientes e o mecanismo dessa alteração ainda é desconhecido. Acredita-se que os ácidos retinoides alteram a síntese de glicoproteínas ou a expressão genômica e produzem lesão na membrana celular dos hepatócitos. O efeito deste fármaco sobre triglicerídeos e enzimas hepáticas é bem conhecido, ao contrário do efeito sobre o TP. O presente estudo teve como objetivo avaliar se o uso de isotretinoína oral alterou o exame de TP. **Material e métodos:** Foram avaliados dados de pacientes de ambos os sexos e todas as idades, de janeiro a setembro de 2017. O exame TP foi realizado no equipamento CS2100i (Sysmex®) com o reagente Thromborel S (Siemens®), e foi considerado alterado quando o tempo ficou acima de 14 segundos. **Resultados:** Foram analisadas 40.420 amostras com exame TP. Do total, 390 (1%) estavam em uso de isotretinoína oral. Destes, 20 (5%) apresentaram TP alterado. Dos pacientes com TP alterado, nenhum apresentou alterações nas enzimas hepáticas e apenas 1 apresentou resultado alterado de triglicerídeos. **Discussão:** Os resultados demonstraram em 5% dos casos a associação do uso de isotretinoína oral e alterações no exame TP. Como o efeito da isotretinoína oral sobre o TP foi pouco estudado, não se sabe o mecanismo pelo qual essa alteração ocorre. Uma das hipóteses é que a isotretinoína tem efeito tóxico sobre os hepatócitos, justificando essa alteração. A Portaria 1.159, de 18 de novembro de 2015, não cita o monitoramento do TP durante o tratamento com este fármaco, mas o percentual de alterações encontrado sugere que o mesmo também poderia ser monitorado. **Conclusão:** Como a isotretinoína apresenta muitos efeitos adversos, o monitoramento laboratorial é muito importante para um tratamento seguro. Este trabalho abre margem para que outros estudos sejam realizados avaliando o efeito da isotretinoína no exame TP.

702 AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E SUA ASSOCIAÇÃO COM A FUNÇÃO DO ENXERTO EM RECEPTORES DO TRANSPLANTE RENAL

Martins SR[a], Alves LV[a], Neris CC[a], Duarte RCF[a], Junior FDML[b], Dusse LMS[a], Alpoim PN[a], Mota APL[a]

[a] *Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

[b] *Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivos: O endotélio vascular do enxerto renal é o principal alvo da resposta imune do receptor após o transplante, sendo a rejeição ao enxerto sua principal causa de complicação. Deste modo, objetivamos investigar a relação das micropartículas endoteliais (EMP), plaquetárias (PMP) e do fator de von Willebrand (FvW) com a função do enxerto em receptores do transplante renal. **Pacientes e métodos:** Foram incluídos no estudo 97 receptores do transplante renal, distribuídos em grupos de acordo com os níveis de creatinina plasmática, C1 < 1,4

mg/dL (n = 51) e C2 1,4 mg/dL (n = 46). Foram determinados, por citometria de fluxo, os níveis de EMP (CD51/61+) e PMP (CD41+), e por ELISA os níveis do FvW. Diagramas em escalas de cinza foram criados para calcular, em cada grupo, a frequência de pacientes que exibiam níveis elevados dos marcadores avaliados. Foi adotada a classificação de "baixos", "intermediários" e "altos produtores", levando-se em consideração as medianas obtidas de cada marcador. A comparação das medianas entre os grupos foi realizada pelo teste de Mann-Whitney e as análises de correlação, pelo teste de Spearman. O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** O diagrama mostrou que os pacientes do grupo C1 exibiam maiores frequências de "altos produtores" de EMP e PMP, e os pacientes do grupo C2 exibiam maiores frequências de "altos produtores" para o FvW, sendo que 59,4% desses pacientes estavam acima do valor de referência (683-1.012 mU/mL). Pacientes com melhor função de filtração renal (grupo C1) apresentaram maiores níveis de PMP (C1: 191,8/µL, IQ: 365,5-105,5; C2: 135/µL IQ: 217,6-81,2), $p = 0,03$. Para os níveis de EMP, não foram observadas diferenças entre os grupos ($p > 0,05$). Maiores níveis do FvW foram observados entre os pacientes do grupo C2 (C1: 878 mU/mL IQ: 1106,0-791,0; C2: 1.111 mU/mL, IQ: 1.208,0-867,8), $p = 0,01$. Correlações positivas foram observadas entre número de plaquetas e EMP ($r = 0,27$; $p = 0,01$); e número de plaquetas e PMP ($r = 0,41$; $p < 0,00$); e correlações negativas entre número de plaquetas e níveis de creatinina ($r = -25$; $p = 0,00$), e entre FvW e eRFG ($r = -0,25$; $p = 0,02$). **Discussão:** O declínio da função renal cursa com o aumento da creatinina sérica e exacerbação do processo inflamatório, o que favorece a disfunção endotelial, resultando no aumento dos níveis de FvW na circulação. Níveis elevados de EMP e PMP entre os pacientes com melhor função renal pode estar relacionado ao maior número de plaquetas na circulação destes pacientes em relação aos demais, o que corrobora para a elevação das micropartículas. Sabe-se que a rejeição ocorre com deposição de plaquetas e PMP no local do processo inflamatório, o que poderia afetar os níveis plasmáticos destes marcadores. Porém, este fato não foi avaliado neste estudo. **Conclusão:** Nossos resultados mostraram que o FvW foi o mais promissor marcador da disfunção endotelial nos RTx, por se relacionar com os níveis de creatinina e com o eRFG. No entanto, são necessários mais estudos para investigar o papel desses biomarcadores como ferramenta para avaliação da função renal após o transplante.

703 ALTERAÇÕES DA PERMEABILIDADE VASCULAR INDUZIDA POR TOXINAS DE VENENOS DE SERPENTES: ALVOS DE TOXINAS E CONTRIBUIÇÕES PARA A GÊNESE HEMORRÁGICA

Cavalcante JDS[a], Filho EJF[a], Lima AC[a], Silva MS[a], Silva KSM[b], Silvino MRS[c], Lima NTR[d], Cavalcante JDS[a], Farias EVL[e], Almeida CAS[f]

[a] *Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Instituto de Ciência, Tecnologia e Qualidade (ICTQ), Anápolis, GO, Brasil*
[c] *Faculdades Integradas de Patos (FIP), Patos, PB, Brasil*
[d] *Universidade Federal da Paraíba (UFPb), João Pessoa, PB, Brasil*
[e] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*
[f] *Universidade Federal do ABC (UFABC), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: O presente estudo teve por objetivo investigar os mecanismos pelos quais as toxinas de venenos de serpentes alteram a permeabilidade da parede de vasos sanguíneos. **Método:** Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica. A identificação dos artigos foi feita através da busca bibliográfica nos bancos de dados informatizados SciELO, LILACS e PubMed, em maio e junho de 2018. Os descritores utilizados na identificação dos artigos em português foram: venenos de serpentes e hemostasia; metaloproteases e coagulação; toxinas ofídicas e agregação plaquetária com filtro de língua (língua inglesa). **Resultados e discussão:** As manifestações hemorrágicas desencadeadas em envenenamentos por serpentes é resultante da ação direta do veneno sobre a parede dos vasos, causando desde um aumento da permeabilidade até a destruição da membrana basal, causando a ruptura do vaso. A hemorragia consiste num processo dependente da concentração de veneno inoculada, podendo ocorrer até mesmo distalmente do local da picada. Toxinas de venenos de serpentes são capazes de alterar a permeabilidade vascular, abrindo lacunas para o extravasamento eritrocitário e consequentemente início de uma manifestação hemorrágica. A crotoxina, uma toxina presente no veneno crotálico, age aumentando a permeabilidade da vasculatura renal, lesionando células endoteliais e liberando radicais peróxidos. Por outro lado, a BJ-PI2, toxina botrópica, causa um aumento dependente da dose na permeabilidade de vasos da pele dorsal de ratos. Embora não apresente potencial hemorrágico, essa causa infiltração acentuada de células inflamatórias. Em contraste, a BaP1 é capaz de romper a membrana endotelial em vênulas pós-capilares no modelo *in vivo* por meio de alterações morfológicas nas junções célula-célula. Tais alterações apresentam semelhança com as descritas após um estímulo inflamatório, estando associadas a mudanças na localização, internalização ou desmontagem da caderina endotelial vascular. A caderina endotelial vascular, proteína transmembranar expressa exclusivamente por células endoteliais, tem função adesiva no contato célula-célula vascular, apresentando-se de grande relevância para manutenção e estabilidade da integridade microvascular. Adicionalmente, essa proteína apresenta contribuições fundamentais na regulação da permeabilidade vascular. Curiosamente, um mecanismo de extravasamento induzido por metaloproteases de venenos de serpentes (SVMPs), conhecido como hemorragia por diapedese, foi descrito em vênulas pós-capilares. Neste evento, ocorre um extravasamento eritrocitário através de junções intercelulares alargadas em células endoteliais venosas. **Conclusão:** Com base nessas implicações, reforçamos que os eventos que ocorrem durante as alterações da permeabilidade vascular induzida por toxinas ofídicas assemelham-se com os eventos pós-estímulo inflamatório, resultando em alterações entre as células endoteliais e causando um afastamento destas, permitindo assim o extravasamento sanguíneo e podendo ainda ocorrer a sua lise, além de alterar a localização, internalização ou desmontagem da caderina endotelial vascular, proteína de fundamental importância para homeostase da permeabilidade vascular. Assim, tais mecanismos de alteração da permeabilidade de vasos apresentam papel fundamental para a gênese das manifestações hemorrágicas.

TRANSPLANTES

BIOLOGIA E IMUNOLOGIA

704 FREQUÊNCIAS DOS ALELOS HLA-A, HLA-B E HLA-DRB1 EM PACIENTES COM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: RESULTADOS PRELIMINARES

Francelin PR[a], Ayo CM[b], Feliciano JVP[c], Junior OR[d], Mattos LC[b]

[a] *Médica hematologista e mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil*
[b] *Laboratório de Imunogenética, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil*
[c] *Responsável técnico da Unidade de Transplante de Medula Óssea, Hospital de Base de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil*
[d] *Diretor administrativo do Hemocentro de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil*

Objetivos: O objetivo deste estudo foi verificar as frequências dos alelos HLA-A, HLA-B e HLA-DRB1 em pacientes com doenças hematológicas e onco-hematológicas submetidos ao transplante alogênico de célula-tronco hematopoiéticas, no Hospital de Base de São José do Rio Preto, e em doadores voluntários de medula óssea (DVMO) do Hemocentro de São José do Rio Preto. **Material e métodos:** Foram selecionados dados de prontuário de 134 pacientes com doenças hematológicas (leucemia mieloide aguda (LMA): n = 43; anemia aplástica grave (AAG): n = 21; leucemia linfoide aguda (LLA): n = 19; linfoma não Hodgkin (LnH): n = 15; leucemia mieloide crônica (LMC): n = 12; síndrome mielodisplásica (SMD): n = 10; linfoma de Hodgkin (LH): n = 10). Todos foram submetidos ao transplante de medula óssea alogê-