



## HEMO 2019

### HEMATOLOGIA

#### DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIAS CARENCIAIS E HEMOCROMATOSE

##### 1 ANÁLISE DA EFICÁCIA DE ORIENTAÇÕES DIETÉTICAS PARA A PREVENÇÃO DA ANEMIA FERROPRIVA NOS SERVIÇOS DE OBSTETRÍCIA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Filho AGB, Vilarinho LVR, Fernandes AS, França KAN, Botelho LFB

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

**Introdução e objetivos:** A anemia ocorre em mais de 90% dos casos devido à diminuição das reservas de ferro do organismo, caracterizando a anemia ferropriva. Dentre os grupos de risco, encontram-se mulheres em idade reprodutiva e crianças menores de 4 anos. Nessas pode haver prejuízo ao desenvolvimento físico e mental, adquirindo fundamental importância a orientação dos seus responsáveis. Os cuidados perpassam pelo incentivo ao aleitamento materno e à alimentação complementar adequada, que deve conter fígado bovino, carne vermelha e vegetais de cor verde escura. A educação alimentar é um dos três pilares, em conjunto com a suplementação e fortificação dos alimentos, nas intervenções mundialmente adotadas para evitar a anemia ferropriva. O estudo objetiva avaliar a eficácia das orientações dietéticas para o combate da anemia ferropriva no serviço de obstetrícia do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW).

**Material e métodos:** Estudo transversal no qual foram entrevistadas 52 mulheres, de 15 a 66 anos, no serviço de pré-natal e no alojamento conjunto do HULW. Dessas solicitava-se nome, idade, grau de escolaridade, profissão, bem como um pré-teste contendo 5 perguntas. Em seguida, com o auxílio de um folder explicativo, eram concedidas as orientações dietéticas. A partir disso, aplicou-se um pós-teste contendo as mesmas perguntas para avaliar a assimilação do conteúdo fornecido. O folder e o teste foram elaborados pelos autores e pelo professor orientador. **Resultados:** Foram obtidos 52 resultados a partir das entrevistas no setor do pré-natal e no alojamento conjunto. A principal ocupação foi como "do lar", com 46,1%. A maioria cursou o ensino médio, de modo que 44,2% completaram-no e 9,61% não o concluíram. Nos pré-testes, foram obtidos um mínimo de 1 acerto e um máximo de 5, com média de 2,92. Já no pós-teste, os acertos variaram entre 3 e 5, com média de 4,77. **Discussão:** A questão com maior quantidade de erros no pré-teste, indicando a maior dúvida na população consultada, foi a relacionada ao alimento que mais contém ferro, com 75% de erros. Já a mais acertada, com 100% de respostas corretas, sobre o aleitamento materno exclusivo até os 6 meses, indica

que essa orientação está sendo satisfatoriamente feita para as mães na obstetrícia. Já no pós-teste, a questão com mais erros, 11,5%, aborda os alimentos que prejudicam a absorção do ferro; a resposta correta é o café, e a que deixou dúvidas, o limão. Esse fato aponta para maior ênfase nessa parte da orientação. Nas demais, as porcentagens de acertos variaram entre 95,5% e 100%. **Conclusão:** A diferença das médias entre os pré-testes e pós-testes mostra que as orientações foram eficientes e promoveram melhoria no conhecimento das participantes. Nenhuma obteve pioria na pontuação, o que nos permite observar um repasse satisfatório do conhecimento proposto, através do aumento na média final. Além disso, a quantidade de erros nos pré-testes acerca do alimento que mais contém ferro, o fígado bovino, em detrimento do fato de que todas acertaram a questão sobre o aleitamento materno exclusivo até o sexto mês de vida, mostra que há um desconhecimento das participantes acerca do tema, o que corrobora a importância de trabalhos que ofereçam informações dietéticas para a prevenção da anemia ferropriva.

##### 2 ANÁLISE DA EFICÁCIA DE ORIENTAÇÕES DIETÉTICAS PARA PREVENÇÃO DA ANEMIA FERROPRIVA NOS SERVIÇOS DE PEDIATRIA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Vilarinho LVR, Filho AGB, Fernandes AS, França KAN, Mendes LHP, Botelho LFB

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

**Introdução e objetivos:** A anemia carencial ferropriva é causada pela diminuição ou ausência das reservas de ferro do organismo, provocando uma queda nos níveis de hemoglobina do sangue. Sua prevalência é maior em mulheres em idade fértil e crianças, que na faixa de 6 a 24 meses apresentam duas vezes mais risco de desenvolver a doença. A prevenção da anemia ferropriva se dá principalmente através de alimentação adequada, pelo aleitamento materno exclusivo até os 6 meses e pela introdução de fígado bovino na dieta a partir dos 8 meses, associado a outros alimentos ricos em ferro, como carne vermelha e vegetais de cor verde escura. O estudo objetiva avaliar a eficácia das orientações dietéticas para o combate da anemia ferropriva no serviço de pediatria do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW). **Material e métodos:** Trata-se de um estudo transversal, no qual foram entrevistadas 101 mulheres, entre 17 e 69 anos, nos serviços de pediatria do HULW. Essas responderam a um pré-teste composto por cinco perguntas, seguido de explicação das questões mais importantes relacionadas à anemia ferropriva e sua prevenção. Em seguida, o teste foi aplicado novamente e foi entregue um folder contendo o assunto discutido. O folder e o teste foram elaborados pelos colaboradores do estudo em conjunto com o professor orientador. As respostas foram analisadas de forma individual, com enfoque na evolução de cada participante, e, de forma coletiva, comparando o desempenho geral no pré-teste e pós-teste. **Resultados:** A análise do desempenho individual mostrou que 95 participantes apresentaram melhoria na pontuação do pós-teste em relação ao pré-teste. Seis participantes mantiveram a mesma pontuação e nenhuma participante

apresentou pioria. A média de acertos no pré-teste foi 2,89, enquanto no pós-teste foi 4,85. **Discussão:** A diferença das médias mostra que as orientações foram eficientes e promoveram melhoria no conhecimento das participantes. Além disso, o fato de nenhuma participante ter tido pioria da pontuação aponta que as informações foram passadas de forma clara e concisa, sem gerar confusão. A melhoria no desempenho das participantes nos pós-testes nos permite observar um repasse satisfatório do conhecimento proposto, através do aumento significativo na média final. **Conclusão:** Constatou-se que os métodos usados foram eficazes e permitiram a transmissão da informação de forma clara. Esses resultados corroboram a importância de esforços na propagação de conhecimento através de projetos que trabalhem com a orientação acerca da prevenção de doenças de grande impacto social como a anemia ferropriva.

### 3 ANÁLISE DO ERITROGRAMA E VERIFICAÇÃO DE ANEMIA EM IDOSOS DE UMA INSTITUIÇÃO DE LONGA PERMANÊNCIA EM FORTALEZA-CE

Arruda ABL, Silva FIC, Távora NM, Lima CDN, Dias AVC, Junior DCC, Maia AE, Barros AEC, Viana GA, Rodrigues MP

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

**Introdução e objetivos:** A anemia, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é definida como a diminuição no conteúdo de hemoglobina de acordo com o gênero e idade e a altitude em que o indivíduo se encontra. Sabe-se que essa é a disfunção mais encontrada em idosos e pode ser causada principalmente por deficiências nutricionais, em especial pela deficiência de ferro, e pode ser decorrente de doenças crônicas ou de causa inexplicada. O objetivo do presente trabalho foi verificar a presença de anemia e o tipo morfológico dessa em idosos de uma instituição de longa permanência de Fortaleza. **Material e métodos:** Foi feito um estudo retrospectivo de abordagem quantitativa em prontuários da Unidade de Abrigo do Idoso Olavo Bilac com a finalidade de estudar os eritrogramas e verificar a frequência de hemoglobina baixa. Para isso, como critério de inclusão foram adotados hemogramas completos nos anos 2018 e 2019 e considerados valores de referência de 14 a 18/dL para homens e de 12 a 16/dL para mulheres. Como resultado, foram analisados 69 hemogramas, dos quais apenas 34 se encaixavam nos critérios. **Resultados:** Dos 34 hemogramas analisados, 21 (61,8%) pertenciam ao sexo feminino, enquanto 13 (38,2%) pertenciam a idosos do gênero masculino. Em um panorama geral, 18 (52,9%) eritrogramas analisados demonstravam presença de hemoglobina baixa, enquanto outros 16 (47,1%) apresentavam-se dentro da normalidade. Desses 18 exames alterados, 9 (50%) eram de homens e 9 (50%) de mulheres. Dos anêmicos, 2 (11,1%) tinham anemia do tipo microcítica e hipocrômica, 1 (5,6%) do tipo macrocítica e normocrômica e 15 (83,3%), normocítica e normocrômica. **Discussão e conclusão:** Na referida unidade de abrigo há um número alto de idosos com anemia, chegando a 18 (52,9%) idosos acometidos, o que é preocupante, pois a anemia tem consequências graves como o declínio no desempenho físico e mental, que aumenta a morbimortalidade dessa população. Assim, tornam-se necessários estudos posteriores para a identificação da natureza dessas anemias e possíveis medidas de profilaxia e tratamento.

### 4 ANEMIA NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: MARCADORES BIOQUÍMICOS E PERFIL HEMATOLÓGICO

Valeriano AR<sup>a,b</sup>, Diniz MV<sup>a,b</sup>, Arcanjo GS<sup>c</sup>, Bezerra MAC<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Agamenon Magalhães (HAM), Recife, PE, Brasil

<sup>c</sup> Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

**Introdução e objetivos:** A anemia é uma complicação comum da doença renal crônica (DRC), é multifatorial e associada, principalmente, à deficiência relativa de eritropoetina, de ferro e ao estado patológico da própria doença. Este trabalho teve como objetivo caracterizar laboratorialmente as anemias e sua frequência nos pacientes renais crônicos (PRCs), sem distinção de sexo, que foram submetidos à hemodiálise numa clínica privada da cidade do Recife. **Material e métodos:** Estudo do tipo retrospectivo descritivo analítico

referente a outubro de 2017 dos pacientes atendidos em um serviço de hemodiálise e submetidos ao tratamento hemodialítico constante. Os dados foram obtidos através dos prontuários médicos dos pacientes (n = 64) e analisados por meio de estatística descritiva (média, desvio-padrão, frequências relativas e absolutas) em Microsoft Excel e retratados na forma de gráficos. **Resultados:** Os resultados mostraram que 71% dos pacientes atendidos eram homens e 29% eram mulheres. Cerca de 91% dos pacientes renais crônicos do sexo masculino estavam anêmicos, com hemoglobina < 13 g/L, característica da patologia. Quanto ao número de PRCs do sexo feminino, o estudo evidenciou 72% das mulheres com hemoglobina < 12 g/L. Cerca de 13% dos pacientes do sexo masculino com DRC apresentaram anemia ferropriva, com valores de Índice de Saturação de Transferrina (IST) menores do que 20% e dosagem de ferritina sérica abaixo de 100 ng/mL. Observou-se que 28% das mulheres com DRC apresentaram anemia ferropriva com valores de IST e dosagem de ferritina sérica diminuídos. **Conclusão:** Diante dos resultados apresentados, pode-se concluir que a anemia é constante na DRC e o tratamento usado com eritropoietina e a reposição de ferro é imprescindível para o avanço na qualidade de vida dos pacientes. Maiores estudos, neste enfoque, são necessários para avaliar a terapêutica aplicada e sua resposta compatível.

### 5 AUTOCONHECIMENTO DA ANEMIA FERROPRIVA POR USUÁRIOS DE REDES SOCIAIS DIGITAIS

Macedo TLS, Rosa RBDR, Lopes LS, Lopes VF, Gandur MP, Gonçalves JRS, Rodrigues DMF, Boechat TO, Reis BCC

Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil

**Introdução:** A criação da internet revolucionou a realidade mundial quanto ao acesso e à obtenção de informações variadas. Todavia, ela também possibilitou uma crescente produção de conteúdo das mais variadas fontes e com a procura pelo acesso facilitado a informações de saúde não foi diferente. No Brasil, estima-se que mais de 10 milhões de usuários acessem regularmente sites sobre saúde. As novas tecnologias têm inserido meios de comunicação cada vez mais interativos, permitem que o indivíduo não se limite a espaço e tempo, geram meios de comunicação mais flexíveis. Através de cliques, podem-se acessar informações antes restritas e hoje convergentes em conhecimento. A internet e suas ferramentas online, como as mídias sociais, são uma estratégia interessante para manejar as condições clínicas, possibilitam maior qualidade de vida ao paciente, promovem proatividade, melhores enfrentamento e conhecimento da própria doença e reduzem a desesperança e o estresse emocional pelo diagnóstico desconhecido. **Objetivo:** Avaliar no portal de compartilhamento de vídeos e posts Instagram® a incidência de publicações com potencial de uso para obtenção de conhecimento técnico através de um tema proposto e criar um escore no qual cada post poderá ser avaliado de acordo com a veracidade de seu conteúdo. **Metodologia:** As análises serão feitas através de busca no portal de compartilhamento de vídeos e posts Instagram®, com as palavras-chave anemia ferropriva, diagnóstico da anemia ferropriva e tratamento da anemia ferropriva no espaço de busca. As análises das postagens serão feitas por dois avaliadores em conjunto, o que minimizará discrepâncias quanto ao texto analisado, através de um escore (MAN), já descrito na literatura, porém adaptado à área médica. **Justificativa:** Os conteúdos disponíveis em sites e redes sociais por meio de influenciadores digitais, especialmente relacionados aos temas de medicina, nem sempre são supervisionados por uma equipe especializada no assunto e algumas informações acabam propagadas e baseadas em experiências vividas pelo digitalizador, sem usar referências científicas que enquadrem os relatos na medicina baseada em evidências. Dessa forma, torna-se extremamente relevante a análise das informações oferecidas em mídia social e a importância de informações fidedignas e que participem de promoção e prevenção em saúde. **Conclusão:** Os avanços da tecnologia e das mídias sociais possibilitaram uma alteração de procura da fonte de esclarecimento de dúvidas e questionamentos dos problemas de saúde pública. Entretanto, nem todas as informações disponíveis na rede são de total correlação com a verdade. O grupo de estudo acredita que pela escassez de informações sobre o tema, esse tipo de engajamento e pesquisa possibilitará maior esclarecimento e confiabilidade das fontes de informação para os indivíduos que consomem o material midiático.

## 6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA HIPERFERRITINEMIA: ESTEATOSE HEPÁTICA E HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA A PARTIR DE UM CASO

Nascimento TS<sup>a</sup>, Brito JS<sup>b</sup>, Rodrigues BFB<sup>b</sup>, Rosa LM<sup>b</sup>, Borges RIM<sup>b</sup>, Nascimento TS<sup>b</sup>, Garcia IS<sup>b</sup>, Zambianco PS<sup>b</sup>, Cavalcante MR<sup>b</sup>, Silva DG<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

<sup>b</sup> Centro Universitário Atenas, Paracatu, MG, Brasil

**Introdução e objetivos:** O termo hemocromatose descreve um conjunto de alterações que cursam com aumento dos estoques corpóreos de ferro e deposição do metal em hepatócitos, cardiomiócitos, células pancreáticas e hipofisárias, o que causa alteração na funcionalidade e na estrutura orgânica. A hemocromatose hereditária (HH), doença de maior prevalência entre 40 e 50 anos e no sexo masculino, é determinada pela detecção das mutações C282Y e H63D. Objetiva-se relatar um caso de HH descoberta incidentalmente na investigação da esteatose hepática e discorrer sobre a relação entre essas patologias. **Resultados:** Paciente, 33 anos, sexo masculino, 77 kg, 165 cm, encaminhado à endocrinologia, em julho de 2018, devido a esteatose hepática leve descoberta pela ultrassonografia. Avaliação inicial mostrava: AST 21, ALT 25, GGT 32, TGL 173, CT 137. Referiu atividade física 4 vezes/semana em academia. Em reavaliação com 5 meses manteve transaminases normais, ultrassonografia com esteatose moderada e ferritina 634,4, ferro sérico 76 e IST 29%. A ressonância magnética (RNM) de abdome revelou acúmulo de ferro e possível hemocromatose, o que dificultou cálculo de fração de gordura hepática. A pesquisa de mutações de C282Y e H63D demonstrou homocigose mutante para H63D, confirmou diagnóstico de HH. Exames posteriores: HB 15, AST 22, ALT 32, GGT 32, FA 58, ferro 131, ferritina 656, IST 51%. Encaminhou-se o paciente para sangria e novos exames a cada 15 dias. **Discussão:** A HH é uma patologia autossômica recessiva ou dominante decorrente do aumento excessivo da absorção de ferro pela mucosa gastrointestinal. Devido à deficiência de hepcidina, causa deposição metálica, formação de radicais livres, peroxidação lipídica, estimulação à formação de colágeno e, consequentemente, fibrose e danos ao DNA, predispõe a carcinoma hepatocelular. A hemocromatose tipo 1 é resultado das mutações C282Y e H63B no gene HFE, do braço curto do cromossomo 6. Nela, verifica-se aumento de ferro sérico, ferritina e de IST. A HH inicialmente é insidiosa, com sintomas inespecíficos como fadiga, letargia, cansaço e perda de peso. A doença acomete principalmente o fígado, causa hepatomegalia e alteração funcional, reflete elevação de AST e ALT. Juntamente à HH podem ser detectadas outras patologias metabólicas, como diabetes mellitus, principal distúrbio endocrinológico associado, hipogonadismo e esteatose hepática – diagnóstico diferencial da hiperferritinemia. A esteatose hepática e a HH têm em comum a elevação de ferritina e IST. Porém, na esteatose os níveis de ferro sérico estão sem alteração. Os agentes pró-inflamatórios da esteatose são causa de alterações de ferroportina 1 e decréscimo de hepcidina, favorecem a deposição de ferro hepático. A sobrecarga férrica provoca, por diferentes vias metabólicas, resistência à insulina e predispõe pacientes à esteatose hepática. **Conclusão:** A esteatose hepática consiste em um diagnóstico diferencial da HH e também uma complicação metabólica da doença hematológica. A investigação completa da esteatose permitiu, neste caso, a descoberta incidental da HH e o tratamento precoce anterior a manifestações francas da patologia.

## 7 ESTUDO RETROSPECTIVO E DESCRITIVO DA OCORRÊNCIA DE ANEMIA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE NEOPLASIAS COLORRETAIS NA CIDADE DE ALFENAS-MG

Tranches FA<sup>a</sup>, Pereira JFM<sup>a</sup>, Gomes IBR<sup>a</sup>, Nogueira DA<sup>b</sup>, Ferreira PA<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), Alfenas, MG, Brasil

**Introdução e objetivos:** A anemia associada ao câncer diminui a qualidade de vida e pode afetar o tratamento. Este trabalho foi feito para verificar a frequência de anemia em pacientes com neoplasia colorretal, bem como correlacioná-la a variáveis qualitativas e quantitativas apuradas durante a revisão dos prontuários dos pacientes acometidos. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo transversal a partir da revisão dos prontuários de 88 pacientes com diagnóstico de neoplasias colorre-

tais em seguimento ambulatorial no setor de oncologia da Santa Casa de Alfenas de 2010 a 2017, em busca da existência ou não de anemia ao diagnóstico. A estatística descritiva e analítica foi feita através do programa SPSS 20.0 e usaram-se os teste de Mann-Whitney e qui-quadrado e um nível de significância de 5%. **Resultados:** Dos 88 pacientes com o diagnóstico de neoplasia colorretal, 43 (48,9%) eram do sexo feminino e 45 (51,1%) masculino, entre 27 e 93 anos (média de 62). As mulheres apresentaram hemoglobina média discretamente menor do que os homens (11,7 g/dL versus 12,9 g/dL) sem significância estatística ( $p = 0,479$ ). Ao diagnóstico, 38 pacientes (43,2%) apresentavam anemia, 42 (47,7%) tinham hemoglobina normal e 8 (9,1%) não tinham esse dado disponível. O valor médio da hemoglobina foi de 12,37 g/dL. Entre os pacientes anêmicos, as principais localizações dos tumores foram retossigmoide (73,7%), cólon ascendente (7,9%), cólon descendente (7,9%) e cólon transversal (2,6%), sem localização descrita em três prontuários revisados (7,9%). Não houve maior ocorrência de anemia correlacionada à localização do tumor ( $p = 0,746$ ). Dentre os subtipos histológicos mais encontrados, destaca-se o adenocarcinoma (88,6%), seguido por carcinoma escamocelular (1,1%), neoplasia maligna indiferenciada (1,1%), tumor carcinóide (1,1%), adenomas tubulares (3,4%), adenomas vilosos (3,4%) e, em apenas um paciente (1,1%) não havia descrição do subtipo histológico. Não houve subtipo histológico relacionado à maior ocorrência de anemia ao diagnóstico ( $p = 0,564$ ). **Discussão:** Comparando a distribuição de neoplasia colorretal desses pacientes de acordo com o gênero e idade, temos dados semelhantes aos encontrados na literatura consultada. Em relação à localização dos tumores, pode-se dizer que nosso estudo corrobora a maior ocorrência de câncer colorretal em segmentos mais distais do trato digestivo, tendo em vista que a localização mais frequente foi o retossigmoide (70,4%), similar aos 71% verificados por Saad-Hossne et al. (2005), por exemplo. A prevalência de anemia em nosso estudo foi de 47,5%; excluíram-se pacientes em que a informação estava indisponível. Edna et al. (2012), por sua vez, encontraram uma prevalência de 47,7%. Isso permite afirmar que nosso estudo reforça os dados existentes na literatura. **Conclusão:** Apesar da prevalência de anemia não ocorrer em mais de 50% dos casos de neoplasias colorretais ao diagnóstico, faz-se necessária a investigação de lesões colônicas frente à manifestação inicial de anemia, especialmente se ferropriva ou da inflamação. Os dados encontrados em nosso estudo estão em convergência com os da literatura consultada. Ressaltamos a importância do preenchimento correto dos prontuários, bem como da informatização de registros médicos para composição de bancos de dados completos e efetivos em pesquisas e ações de saúde.

## 8 FREQUÊNCIA DE ANEMIA EM IDOSOS USUÁRIOS DE UM LABORATÓRIO PRIVADO DO MUNICÍPIO DE JIJOCA DE JERICOACOARA-CE

Arruda ABL<sup>a</sup>, Sampaio NF<sup>a</sup>, Vasconcelos APT<sup>b</sup>, Lima CDN<sup>a</sup>, Lemes RPG<sup>a</sup>, Machado RPG<sup>c</sup>, Rodrigues TC<sup>a</sup>, Araújo MAS<sup>a,c</sup>, Arruda AAL<sup>a</sup>, Rodrigues ABF<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Laboratório Privado de Jijoca, Jericoacoara, CE, Brasil

<sup>c</sup> Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

**Introdução:** A anemia é definida quando no eritrograma a dosagem da concentração de hemoglobina (Hb) é menor do que o valor padrão de referência. Esses valores variam de acordo com idade, sexo, situações fisiológicas e altitude. Entre a diversidade de fatores envolvidos em sua fisiopatologia, temos a diminuição da produção e sobrevida diminuída das hemácias, perdas sanguíneas, entre outras. Em idosos, a anemia é um problema hematológico considerado comum e está associada com o agravamento de doenças preexistentes, aumento do risco de morbidade e dos custos com os serviços de saúde. **Objetivos:** Verificar a frequência e a classificação morfológica da anemia entre os usuários idosos de um laboratório privado de análises clínicas no município de Jijoca de Jericoacoara-CE. **Material e métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, com abordagem quantitativa, feito a partir de dados de eritogramas feitos pelo referido laboratório e fornecidos pelo sistema Vida – Sistema Integrado de Saúde. O estudo avaliou 411 hemogramas de idosos, de 01/01/2019 a 30/06/2019. As variáveis analisadas foram: sexo, idade e dados do eritrograma (concentração de hemoglobina, volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média e RDW). **Resultados:** Dos 411 exames analisados, 266 (64,0%) pertenciam a mulheres e 145 (35,0%) a homens. A anemia esteve presente em 126 idosos

(30,6%). No grupo das mulheres 54 (20,0%) apresentaram anemia, 44 (81,4%) do tipo normocítica e normocrômica, 9 (16,6%) microcítica e hipocrômica e 1 (1,8%) do tipo macrocítica; 11 (20,3%) idosas apresentaram anemia com anisocitose. Entre os homens, 72 (49,6%) apresentaram anemia: 63 (87,5%) normocítica e normocrômica, 7 (9,7%) microcítica e hipocrômica e 2 (2,7%) macrocítica. Oito (11,1%) idosas apresentaram anemia com presença de anisocitose. **Discussão:** As anemias podem ter causas diversas. Entre a população idosa, as principais são as carências nutricionais e as doenças crônicas. Neste estudo, a maioria dos casos de anemia foi do tipo normocítica e normocrômica, o que sugere que sejam decorrentes, em sua maioria, de doenças crônicas. Os casos do tipo morfológico microcítica e hipocrômicas e de macrocitose podem ser sugestivos de anemias carenciais, mas necessitam de exames complementares para investigação. **Conclusão:** Observou-se que a frequência de anemia senil foi considerada moderada (30,6%), e esse dado é significativo, pois está relacionado ao aumento da morbidade e mortalidade nessa população. É importante que se conheçam o tipo e a causa dessa anemia para que sejam feitas intervenções, em busca da melhoria na qualidade de vida e da redução do agravamento de outras condições de saúde preexistentes nos idosos.

### 9 HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA EM APRESENTAÇÃO ATÍPICA EM UM PACIENTE DO SUS

Lopes VF, Gandur MP, Macedo TLS, Lopes LS, Gonçalves JRS, Rodrigues DMF, Rosa RBDR, Oliveira MGF, Boechat TO, Reis BCC

Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil

**Introdução:** A hemocromatose hereditária (HH) é uma desordem autossômica recessiva, caracterizada pelo acúmulo de ferro em vários órgãos. O principal gene associado é o HFE C282. São descritas outras mutações como H63D, S65C e as formas *wild type*. Sintomas podem variar, dependem do local de deposição de ferro. Algoritmos são desenvolvidos com o intuito de facilitar a investigação da patologia, porém nem sempre é uma tarefa simples. **Objetivo:** Descrever um caso de HH em uma apresentação atípica através de diagnósticos de exclusão levando em consideração as dificuldades relacionadas ao custo dos exames. **Relato de caso:** Paciente, 57 anos, masculino, internou em um hospital para esclarecer aumento de volume abdominal. Na admissão encontrava-se assintomático. USG de abdome total evidenciou ascite leve sem alterações hepáticas. Colhida amostra do líquido, citologia oncológica foi negativa. Hemograma evidenciou aumento de Hb (18,1). Durante anamnese, paciente relatou que irmão tem HH. Referiu oscilações em glicemias recentes e hipogonadismo. Exame físico não demonstrou estigmas de doença hepática crônica. Solicitadas dosagem de ferritina (1610) e saturação de transferrina (58%). Sorologias para hepatite, eritropoietina (EPO), coagulograma, alfafetoproteína (AFP), enzimas hepáticas e canaliculares normais. Solicitado TC sem contraste, não mostrou quaisquer alterações hepáticas. Resultado de teste genético C282Y e H63D negativo. Paciente não tinha condições financeiras para fazer outros testes genéticos. Devido ao quadro clínico do paciente afastar outras causas, foi fechado diagnóstico de HH *wild type*, e indicada flebotomia. **Discussão:** A HH relacionada ao gene *wild type* pode ser desenvolvida com ausência de lesões orgânicas apesar de níveis elevados de ferro e ferritina. Recomenda-se que os pacientes com estudos anormais de ferro sejam avaliados como pacientes com HH, mesmo na ausência de sintomas. Certos grupos de alto risco devem ser alvo de avaliação, como aqueles com história familiar. Os níveis elevados de Hb e Ht podem ser secundários ao aumento da absorção de ferro pelos precursores eritroides na medula óssea. Devido ao alto custo e à dificuldade de se fazerem testes adicionais, foi iniciada a investigação de HH através de diagnósticos de exclusão de outras patologias hematológicas e hepáticas conforme algoritmos publicados pela Hepatology e New England. Em uma recente revisão da New England, a ausência de nódulos hepáticos através de uma USG abdominal exclui a necessidade de se fazer RNM ou TC contrastada. Nosso paciente tinha TC sem contraste sem alterações e AFP normal. A falta de estigmas de doença hepática crônica mais a ausência de alterações laboratoriais, como bilirrubinas, albumina e INR, afastaram a necessidade de biópsia hepática para confirmação de cirrose. Como o paciente não apresentava fortes sintomas sugestivos de policitemia vera, não houve abordagem sistematizada do diagnóstico. Por questões financeiras, o paciente não fez pesquisa para JAK2. Apesar disso, tinha EPO dentro dos limites da normalidade. **Conclusão:** A dificuldade de se fazer exames de alto custo, principal-

mente nos serviços públicos, não permite muitas vezes uma melhor elucidação dos casos, e é necessário lançar mão de outras opções que nos auxiliem na busca pelo diagnóstico. A flebotomia foi feita prontamente, com melhoria do caso.

### 10 INTERNAMENTO E ÓBITOS POR ANEMIA FERROPRIVA NO NORDESTE, 2014 A 2018

Melo WES<sup>a,b</sup>, Junior AAS<sup>a</sup>, Silva AT<sup>a</sup>, Silva AS<sup>a</sup>, França IK<sup>a</sup>, Mariano PVS<sup>a</sup>, Silva PMDN<sup>a</sup>, Silva D<sup>a</sup>, Simplício MA<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Caruaru, PE, Brasil

<sup>b</sup> VI Gerência Regional de Saúde de Pernambuco (VI GERES SES PE), Recife, PE, Brasil

**Introdução:** A anemia ferropriva se caracteriza pela redução ou ausência da reserva de ferro no organismo, o que resulta em um quadro de microcitose e hipocromia, decorrente da diminuição do volume corpuscular médio (VCM) e da hemoglobina corpuscular média (HCM). A deficiência de ferro é uma das disfunções nutricionais mais prevalentes nos países subdesenvolvidos, e atinge o Nordeste brasileiro. As complicações da patologia resultam em quantidade relevante de internações que ocorrem perante complicações no quadro clínico. Os principais sintomas apresentados nos quadros clínicos dos pacientes internados com anemia são: palidez, apatia, fadiga crônica, fraqueza muscular, dispnéia, adinamia e suscetibilidade a infecções. **Objetivo:** Descrever os casos de internamento e óbito por anemia ferropriva na região Nordeste de 2014 a 2018. **Métodos:** Estudo descritivo, a partir de dados secundários fornecidos nas bases de dados do sistema de informações hospitalares do SUS (SIH/SUS), tabulados através do programa Tabwin e processados pelo programa Excel. **Resultados:** No decorrer do período foram registradas 16.534 internações do SIH-SUS. Houve preponderância do sexo feminino com 57,26%, faixa de 70-79 anos (15,30%); percebe-se um aumento gradativo em pacientes a partir dos 60 anos. Cor/etnia parda (55,24%). A média de dias de permanência no internamento foi de 5,5, com custo médio de R\$ 373,39 e valor total nos cinco anos analisados de R\$ 6.173.668,77. Quanto aos óbitos, foram registrados 917 casos; percebe-se uma taxa de mortalidade de 5,55, com uma tendência de mortalidade aumentada em pacientes a partir dos 60 anos. A taxa de mortalidade foi maior no sexo masculino (6,38). **Discussão:** No período analisado, o Brasil registrou 55.758 internações causadas por anemia ferropriva. A região Nordeste obteve o segundo maior índice de morbidade por anemia causada por deficiência de ferro, com cerca de 30% da morbidez total do país, precedida apenas pela região Sudeste. Os números registrados no Nordeste podem ser explicados pelo baixo consumo de ferro em consequência das condições de pobreza, saneamento precário e ocorrência de parasitoses, como também pelo agravamento de doenças crônicas que provocam o surgimento de anemia ferropriva. De acordo com os dados apresentados, há um maior índice de internações em pacientes do sexo feminino e isso está relacionado às modificações hormonais da puberdade, períodos menstruais e ingestão inadequada de nutrientes. A deficiência de ferro é comum em idosos, devido à redução natural de suas reservas fisiológicas, perda crônica de sangue induzida pelo uso de anti-inflamatórios não esteroides e outros medicamentos. **Conclusão:** Os resultados indicam uma ocorrência considerável da anemia ferropriva, classificada como um problema de saúde pública. Aspectos socioeconômicos são coadjuvantes para o surgimento dessa patologia, bem como as doenças crônicas concomitantes ao aumento da idade. Formas mais eficazes de acompanhar os níveis de hemoglobina e perfil do ferro devem ser estabelecidas na rede de saúde pública para que se reduzam os casos de internamento.

### 11 INVESTIGAÇÃO DE NÍVEIS DE FERRITINA SÉRICA EM PACIENTES DUPLO HETEROZIGOTO C282Y/H63D E H63D/S65C NO GENE HFE: ESTUDO DE CASOS

Oliveira TMM<sup>a</sup>, Leão GDR<sup>b</sup>, Vasconcelos RC<sup>b</sup>, Gil EA<sup>b</sup>, Fernandes ALAC<sup>b</sup>, Soares VL<sup>a,b</sup>, Silva DGKCE<sup>a</sup>, Sales VSF<sup>a</sup>, Junior GBC<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

<sup>b</sup> Laboratório DNA-Center, Natal, RN, Brasil

**Introdução e objetivos:** A hiperferritinemia sérica persistente está associada à presença de sintomas e sinais clínicos relacionados à sobre-

carga de ferro. Esse acúmulo de ferro resulta em várias complicações clínicas, tais como cirrose, artrite, cardiopatia, diabetes, distúrbios sexuais e escurecimento da pele e, em certos casos, carcinoma hepatocelular. A hemocromatose hereditária (HH) é uma doença autossômica recessiva herdada do metabolismo do ferro, na qual ocorrem mutações em genes que modulam a absorção desse íon. O objetivo deste estudo foi investigar níveis de ferritina sérica persistente e a probabilidade de esses pacientes serem portadores de dupla mutação heterozigótica C282Y/H63D, H63D/S65C no gene HFE, como também a frequência dessa dupla mutação em indivíduos moradores na cidade do Natal, estado do Rio Grande do Norte. **Resultados:** Os estudos feitos em 300 pacientes revelaram que 17 (5,67%) tinham a dupla mutação heterozigótica C282Y/H63D ou H63D/S65C, e que, desses, 17 pacientes (88,2%) apresentaram o genótipo C282Y/H63D e 11,8% o genótipo H63D/S65C. Também foram avaliados a faixa etária e o sexo de cada paciente. **Discussão e conclusão:** Em virtude de a HH ter um tratamento fácil e uma alta prevalência em certas etnias, a descoberta e o tratamento precoce são essenciais para prevenir complicações irreversíveis. A feitura de flebotomias terapêuticas e de manutenção antes de ocorrerem lesões em diversos órgãos diminui a morbidade e mortalidade, e o portador de hemocromatose pode levar uma vida absolutamente normal.

## 12 USO CRÔNICO DA METFORMINA E O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE DEFICIÊNCIA DA VITAMINA B12

Pacheco AVTM<sup>a</sup>, Nicolaidis TR<sup>b</sup>, Batista ACC<sup>a</sup>, Caetano IPC<sup>a</sup>, Freitas TP<sup>a</sup>, Persch GP<sup>a</sup>, Miranda LR<sup>a</sup>, Souza JKF<sup>a</sup>, Ferreira MF<sup>a</sup>, Tavares PGB<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil

**Objetivos:** Avaliar, por meio de uma revisão da literatura, a associação entre o uso constante da metformina (MTF) e a deficiência da vitamina B12 (VitB12), como possível consequência: o desenvolvimento da anemia megaloblástica em pacientes diabéticos (principalmente tipo 2). **Material e métodos:** As informações relativas ao presente estudo foram obtidas por meio da pesquisa de artigos publicados entre 2003 e 2018 nas bases de dados Medline e SciELO. Foram usadas como palavras-chave: deficiência da vitamina B12, anemia megaloblástica, diabetes e metformina. **Resultados:** Por meio dos estudos selecionados, foi encontrada uma relação entre a deficiência da VitB12 e o uso da MTF. Verificou-se uma associação positiva entre a deficiência da VitB12 e a dose e o tempo de uso da MTF. Porém, a associação entre a deficiência da VitB12 causada exclusivamente pelo uso da MTF e o desenvolvimento da anemia megaloblástica foi menor. **Discussão:** A MTF é um dos hipoglicemiantes orais mais usados na terapêutica da diabetes mellitus tipo 2, considerada como primeira escolha em diversos consensos. Foi verificada uma relação do seu uso com a deficiência da VitB12. Apesar dessa associação, não foram encontrados mecanismos biológicos claros que esclareçam totalmente o surgimento da deficiência. Mas um dos mecanismos mais aceitos está envolvido com a capacidade da MTF de diminuir a absorção intestinal mediada ao cálcio da vitamina. Esse fato justifica a reposição de cálcio como um dos tratamentos propostos. Possivelmente, devido ao longo tempo de duração dos estoques da VitB12, foi encontrada uma relação baixa entre o uso da MTF e o desenvolvimento da anemia megaloblástica. Porém, é importante lembrar que, mesmo na presença de uma pequena redução nos níveis séricos da VitB12, é possível encontrar manifestações neurológicas relacionadas a sua deficiência, já que o nível sérico da VitB12 é um indicador pobre da quantidade de VitB12 realmente disponível para as células. Vale ressaltar que muitos dos estudos usaram apenas a mensuração do nível sérico da VitB12 para quantificar a deficiência, o que pode levantar certas incertezas devido às controvérsias acerca da sua especificidade e da sua sensibilidade. Alguns estudos encontraram um aumento sérico da homocisteína relacionado ao uso da MTF, o que tem mais fidedignidade no diagnóstico laboratorial da deficiência da VitB12 em relação à mensuração do seu nível sérico. **Conclusão:** Muitos estudos demonstraram uma relação positiva entre a deficiência da VitB12 e o uso da MTF, porém há um desconhecimento em relação ao seu mecanismo biológico exato. Apesar dessa relação, não foi encontrada uma forte associação do uso crônico da MTF e o desenvolvimento da anemia megaloblástica. Foram encontradas possíveis limitações, em muitos estudos, devido ao método usado para indicar o diagnóstico laboratorial

da deficiência da VitB12. Os resultados obtidos ressaltam a importância da pesquisa de sinais e sintomas envolvidos com a deficiência da VitB12 em pacientes que fazem uso crônico de MTF.

## 13 PERFIL DE DANO AO DNA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO OU SUSPEITA DE HEMOCROMATOSE

Kersting N<sup>a,b</sup>, Fontana JC<sup>a</sup>, Kirjner V<sup>a</sup>, Monteiro RB<sup>a</sup>, Carlotto F<sup>c</sup>, Machado BA<sup>d</sup>, Sekine L<sup>e</sup>, Araújo CR<sup>c,d</sup>, Onsten T<sup>e,f</sup>, Leistner-Segal S<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas (PPGCM) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>c</sup> Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil

<sup>d</sup> Serviço de Hemoterapia do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo, RS, Brasil

<sup>e</sup> Serviço de Hemoterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>f</sup> Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

**Introdução e objetivos:** Hemocromatose (H) é um distúrbio associado a depósitos de excesso de ferro que causam disfunções em múltiplos órgãos. Quando a etiologia da condição é atribuída à hereditariedade (HH), pode estar associada a alterações em um complexo sistema de sinalização celular, responsável pela transcrição do hormônio hepcidina. Variantes nos genes HFE2, HAMP, SLC40A1, TRFC, TRF2, FLT são descritas na literatura, porém em HFE são as mais frequentes. A hemocromatose adquirida relaciona-se com a sobrecarga transfusional. O manejo dos pacientes com esse diagnóstico é a sangria ou uso de quelantes de ferro. No entanto, tais terapias não impedem o aparecimento de comorbidades. Não existe qualquer descrição na literatura de bons marcadores da patogênese. O excesso de ferro desencadeia reações físico-químicas e o radical livre causa dano oxidativo ao DNA. Já foi descrito na literatura também o comprometimento do sistema de reparo ao DNA por excisão base (BER). Logo, torna-se importante avaliar os mecanismos relacionados à homeostase do ferro, desde as possíveis mutações, bem como o resultado com o provável dano ao DNA. **Material e métodos:** Pacientes foram recrutados no Serviço de Hemoterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram coletados 2 mL de sangue periférico para as análises de genotipagem, por PCR em Tempo Real, e dano ao DNA por Ensaio Cometa. O *baseline* com dados clínicos (sexo, idade, IMC, ferritina, saturação de transferrina e comorbidades) foi estruturado com medianas, intervalos interquartis e frequências. Os dados de genotipagem foram analisados por discriminação alélica e tabelados em frequência. Estatísticas foram feitas no software SPSS versão 18. Foram recrutados, até o momento, 44 pacientes (F:14, M:30), mediana de idade em anos de 58,5 (50,3-64,7), IMC 28,6 (26,4-31,0), com diagnóstico de HH ou suspeita (ferritina (ng/mL) ao diagnóstico: 1.094,5 (704,0-1892,2); e ao recrutamento: 480,2 (200,0-832,3); saturação de transferrina (%) ao diagnóstico: 55 (39-90) e ao recrutamento: 47,4 (37,2-70,3). **Resultados:** A comorbidade mais frequente foi hipertensão (52,3%). Os genótipos para variantes no gene HFE tiveram a seguinte distribuição: C282Y/C282Y (8); C282Y/H63D (6); C282Y/WT\* (6); H63D/WT (6); H63D/H63D (5); C282Y/S65C (2); WT/WT (11). Aleatoriamente, foram selecionados 20 participantes para uma análise preliminar do dano ao DNA pelo ensaio cometa alcalino. Os resultados foram avaliados em duplicata, de maneira cega e descritos em percentual para células sem dano, danos mínimos e danos moderados, conforme estabelecido por Gunasekaran et al. (2015). Foi seguido o protocolo estabelecido por Singh (1988) e Collins (2004). Uma linha de tendência preliminar foi criada para os percentuais de células sem dano, com dano mínimo e moderado. Foi considerado como variável independente o valor de ferritina. Os valores de  $r^2$  atribuídos são 0,2281, 0,0913 e 0,8279 ( $p < 0,0001$ ), respectivamente. **Discussão e conclusão:** Os dados epidemiológicos apresentados são de extrema importância, já que poucos trabalhos são direcionados à hemocromatose, é relevante no contexto de medicina preventiva, uma vez que desencadeia comorbidades. Considerou-se o dado preliminar do ensaio cometa fundamental como teste de triagem para o entendimento da amostra e espera-se relacioná-lo a outras variáveis. Está prevista a análise da expressão de RNA mensageiro de enzimas de reparo do sistema BER.

## 14 PREVALÊNCIA DE ANEMIA NO ESTADO DA BAHIA: UMA ANÁLISE DE 2009 A 2019

Silva MB, Puridade FCO, Codeceira AVC, Nunes IV, Reis GMD, Amarante CN, Oliveira JMC, Santos JR, Silva LDS, Miranda NBA

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

**Objetivos:** Descrever as internações hospitalares por anemia por deficiência de ferro na Bahia, através da lista de morbidade do CID-10 (CID 10-D50), de abril de 2009 a maio de 2019, quanto aos custos de hospitalização, características sociodemográficas e mortalidade. **Material e métodos:** Estudo epidemiológico, descritivo e retrospectivo, de análise quantitativa, cuja fonte de dados foi o Sistema de Morbidade Hospitalar (SIH-SUS) do Ministério da Saúde, tabulados em gráficos e tabelas no programa Microsoft Excel 2016. **Resultados:** Foram registradas 8.032 internações por anemia ferropriva no estado da Bahia, com diminuição de 32% de 2009 para 2018 e o valor médio por internamento foi de R\$ 372,41. O tempo médio de permanência das internações foi de 5,7 dias. Ocorreram 477 óbitos pela doença no período analisado, 54% deles ocorreram no sexo masculino e 61% em indivíduos maiores do que 60 anos. Além disso, 58% das internações ocorreram no sexo feminino, 49% ocorreram na cor/etnia parda e predominantemente na faixa de 40-49 anos (15%), seguida da de 70-79 anos (13%). **Discussão:** A anemia é caracterizada por valores de hemoglobina (Hb) sérica abaixo do normal para idade e gênero. A anemia por deficiência de ferro pode se instalar por diversos mecanismos, como aumento da necessidade de ferro, excesso de perda (hemorragias), má absorção do ferro da alimentação ou dieta ineficiente. Tem como quadro clínico fadiga, palidez cutâneo-mucosa, tontura, anorexia, alterações tróficas da pele, taquicardia, pica (perversão alimentar), entre outros. O maior número de internações de mulheres pode estar relacionado com sangramentos menstruais, menor reserva de ferro se comparado com o homem, maiores demandas de ferro durante a gestação e perdas de sangue durante o parto. Os idosos apresentaram grande prevalência da doença, o que, segundo a literatura, deve-se principalmente à perda crônica de sangue. Além disso, apresentam grande mortalidade, principalmente por causa de complicações, como infarto do miocárdio, acidente vascular periférico, entre outros. Não foram identificadas diferenças significativas quanto à cor/etnia. A anemia por deficiência de ferro tem apresentado queda do número de internações, o que é condizente com a implantação de políticas nacionais de suplementação de ferro e fortificação de alimentos. O tratamento consiste na eliminação das causas da espoliação no paciente, no uso de sais de ferro, de preferência por via oral, além do consumo de alimentos ricos em ferro e que facilitem sua absorção. **Conclusão:** É necessária a educação com relação à importância do aleitamento materno exclusivo e prolongado e o estímulo ao consumo de alimentos adequados (alimentos fontes de ferro e alimentos que aumentam a biodisponibilidade e a absorção do ferro), quando da alimentação complementar das crianças. Alertar para o perigo de dietas vegetarianas, nas quais é necessário o acompanhamento com nutricionista. Fazem-se relevantes as políticas de suplementação de ferro, controle de doenças infecciosas e parasitárias, ampliação da rede de saneamento básico e higiene pessoal, acesso à água tratada, além ações voltadas para a saúde reprodutiva da mulher.

## 15 PREVALÊNCIA E IMPACTO CLÍNICO DA DEFICIÊNCIA DE FERRO EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Arnold BB, Delai CC, Kratz MHCA, Furtado JL, Hirokawa KH, Machado BD, Meurer DM, Romeiro LEM, Filho CAB, Pires MADS

Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados, MS, Brasil

**Objetivos:** Sabe-se que a anemia é fator de pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca crônica (IC). Porém, apenas recentemente a deficiência de ferro (DF), de forma isolada, ganhou mais atenção na IC; conhece-se pouco de sua importância dentro dessa cardiopatia. Assim, objetiva-se analisar a prevalência e o impacto clínico da DF nos pacientes com IC. **Métodos:** Revisão sistemática nas bases de dados PubMed, Lilacs, Scielo e Cochrane com os descritivos: “heart failure”, “iron deficiency”, “mortality”, “prevalence” e “quality of life”. Foram selecionados 24 artigos, revisões e estudos de coorte em pacientes maiores de 18 anos com insuficiência cardíaca crônica, publicados de 2010 a

2018, em inglês. **Resultados:** Considerou-se diagnóstico de DF os valores de ferritina < 100 µg/L ou < 300 µg/L e TSAT < 20%. Muitas coortes europeias mostraram a prevalência de DF maiores do que um terço da amostra: 37% (n = 546); 45% (n = 149); 36% (n = 127); 35% (n = 443). Em outra pesquisa, 50% tinham DF (n = 1.506); desses, 45,6% não eram anêmicos. Em um estudo asiático, a DF esteve presente em 61,4% (n = 751). Um artigo africano mostrou prevalência de 49% (n = 401). Dois estudos brasileiros foram encontrados, nos quais apenas o perfil anêmico dos pacientes com IC foi analisado; em ambos, a DF sem anemia não foi pesquisada. As altas prevalências apresentaram correlação com o sexo feminino, sintomas de IC mais avançados e proteína C-reativa elevada. Muitos ressaltaram que a DF trouxe diminuída capacidade física nos pacientes com IC, além de parâmetros significativamente piores de qualidade de vida. Dois artigos demonstraram que a DF, sem o desenvolvimento de anemia, traz maior risco de hospitalização, transplante cardíaco e mortalidade. Outros mostram a DF como preditora independente de pior prognóstico e maior mortalidade, com valor preditivo mais forte do que a anemia. Sua importância clínica é reforçada pelos bons resultados da terapêutica. O tratamento intravenoso de ferro em pacientes com DF e IC melhorou os sintomas, a capacidade física e a qualidade de vida, independentemente do valor de hemoglobina. **Discussão:** Este trabalho reuniu estudos de diversos países com tamanho de amostras significativas em suas pesquisas. Em conjunto, demonstraram a alta prevalência da DF em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, além do importante impacto clínico da DF nesses quadros, associando-se ao aumento da morbimortalidade como um fator prognóstico independente. Todavia, apesar das evidências, a DF ainda é negligenciada na prática clínica: em uma coorte, apenas 329 de 2.781 pacientes com IC tiveram avaliação do status de ferro; noutra, com 1.198 pacientes, 42,5% tinham DF não investigada previamente. **Conclusão:** Conforme os dados levantados, a DF pode ser considerada relevante na evolução clínica da IC. Portanto, é recomendável que a DF seja investigada nesses quadros e, quando presente, tratada adequadamente para uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

## 16 SERENDIPITY – QUANDO O OLHAR CLÍNICO SUPERA TUDO: RELATO DE CASO

Fernandes AAS<sup>a</sup>, Botelho LFB<sup>a</sup>, Dias PB<sup>a</sup>, Figueiredo SDFA<sup>a</sup>, Filho SLAL<sup>a</sup>, Gomes BN<sup>a</sup>, Oliveira LDM<sup>b</sup>, Lima HD<sup>a</sup>, Nunes DMA<sup>c</sup>, Alves VA<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

<sup>b</sup> Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, PB, Brasil

<sup>c</sup> Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

**Objetivos:** A deficiência de vitamina B12 pode ter um espectro clínico variável; anemia macrocítica associada ou não a sintomas neurológicos são os mais comuns. Nos casos com uma apresentação mascarada, o olhar clínico é fundamental para a suspeita. Assim, objetiva-se relatar um caso de deficiência de vitamina B12 que passaria despercebido se não fosse uma boa anamnese. **Material e métodos:** Estudo transversal, tipo relato de caso, com dados retirados do prontuário após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente. **Relato de caso:** Paciente, sexo masculino, 92 anos, encaminhado ao hematologista por plaquetopenia em exame de rotina. Negava perda de peso, sangramentos, uso de medicações mielotóxicas, dor óssea ou transfusão prévia. Não deambulava havia 6 meses, mas negava história de AVC, acidentes ou doenças neurológicas que justificassem. Portador de HAS/DM, ex-tabagista e fez prostatectomia prévia, cinco anos antes. Ao exame físico, pouco contactuante, corado, anictérico, sem visceromegalias ou adenomegalias palpáveis. Lesões purpúricas ausentes. O exame neurológico revelou marcha atáxica, disdiadococinesia, sinal de Romberg presente bilateralmente, com força muscular preservada em membros inferiores. Aos exames laboratoriais, Hb: 11,7 g/dL; Ht: 38%; VCM: 86 fL; HCM: 26 fL; CHCM: 30 pg; plaquetas: 59.000; leucócitos: 6.270; segmentados: 3.511; linfócitos: 1.755; eosinófilos: 313; monócitos: 689. No hemograma de 3 meses antes, Hb: 13,3 g/dL; plaquetas: 49.000; leucócitos: 7.500; segmentados: 5.363; linfócitos: 1.155; eosinófilos: 315; basófilos: 30; monócitos: 638. Com base no exame físico neurológico, suspeitou-se de carência de vitamina B12, mesmo sem ter anemia. Por não ter a dosagem da cobalamina disponível, fez-se teste terapêutico com vitamina B12 intramuscular 5.000 UI, duas vezes na semana. Na reavaliação, após sete dias, apresentou, aos exames do dia, Hb: 12,7 g/dL; plaquetas: 58.000; leucócitos: 6.600; DHL: 306,9 U/L; reticulócitos: 0,8%; INR: 1,06; BT: 0,42; anti-HBC IgG +; albumina: 4,1 md/dL;

GGT: 61,8; FA: 380,8; TGO: 17; TSH: 0,793 mUI/L; T4L: 0,57 ng/dL). Após o uso de três ampolas de vitamina B12, obtiveram-se plaquetas: 65.000 e melhoria do quadro neurológico, sem alterações ao exame físico. Houve melhoria da marcha; o paciente deambulava sem ataxia e conversava. A conduta foi a manutenção do tratamento e acompanhamento ambulatorial. O paciente está clinicamente estável com última plaquetometria de 90.000/mm<sup>3</sup>. **Discussão:** Embora a anemia macrocítica seja a alteração hematológica mais comum da deficiência de cobalamina, eventualmente pode aparecer como leucopenia ou plaquetopenia isolada, quando sua suspeição é mais difícil. Das complicações neurológicas, a alteração da marcha é uma das mais características, e o exame da marcha sempre deve ser feito. Uma vez que o paciente era idoso, todos os médicos que o acompanharam atribuíram sua incapacidade de andar à doença vascular cerebral não confirmada. O exame da marcha foi suficiente para a percepção do padrão de marcha atáxica, e o teste terapêutico fez a diferença na ausência de possibilidade de dosar a vitamina B12. **Conclusão:** Como a deficiência de vitamina B12 pode se apresentar de diversas formas, a anamnese e o exame físico são fundamentais para a suspeição. Na ausência de possibilidade de confirmação diagnóstica, o teste terapêutico pode ser a diferença no prognóstico de paciente.

### 17 SUBDIAGNÓSTICO DE HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA (HH) EM PACIENTES COM INDICAÇÃO DE PESQUISA DE MUTAÇÕES: O TAMANHO DO PROBLEMA E SEU PRINCIPAL MOTIVO

Kersting N<sup>a,b</sup>, Carlotto F<sup>c</sup>, Machado BA<sup>d</sup>, Sekine L<sup>e</sup>, Leistner-Segal S<sup>a,b</sup>, Araújo CR<sup>c,d</sup>, Onsten T<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup> Serviço de Genética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas (PPGCM) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>c</sup> Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil

<sup>d</sup> Serviço de Hemoterapia do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo, RS, Brasil

<sup>e</sup> Serviço de Hemoterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>f</sup> Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

**Introdução e objetivos:** Mutações do gene HFE da hemocromatose hereditária (HH) são mais prevalentes nas regiões do Brasil de maior imigração europeia. No Rio Grande do Sul, chegam a 8,6% para C282Y e a 26,7% para H63D. A identificação da presença de mutação é fundamental para planejamento terapêutico e aconselhamento genético. A pesquisa das mutações, entretanto, é apenas feita nos pacientes com plano de saúde ou condições econômicas, uma vez que o teste não está disponível na rede pública. No presente trabalho apresentamos os resultados de 326 pacientes atendidos até 2018 com hiperferritinemia e suspeita de HH com indicação para pesquisa de mutações HFE. Os objetivos do trabalho foram: analisar presença, tipo e frequência de mutações, além da frequência e motivos para não realização do teste. **Material e métodos:** A pesquisa das mutações foi feita em 214/326 pacientes (65,6%). A pesquisa não foi feita em 112/326 pacientes (34,4%) por não terem convênio de saúde nem condições econômicas para custear o teste. **Resultados:** Mutações do gene HFE foram encontradas em 155/214 (72,4%) dos pacientes que fizeram pesquisa: C282Y/C282Y (11,6%); H63D/H63D (3,2%); C282Y/H63D (11,6%); C282Y/S65C (1,3%); C282Y/WT (17,4%); H63D/WT (52,9%) e S65C/WT (1,9%). Não foi possível fazer a pesquisa em um terço dos pacientes com suspeita de HH. A maioria dos pacientes que fizeram a pesquisa (72,4%) era portadora de mutação, a mais frequente era heterozigose para H63D e C282Y. Mutações em homozigose ou heterozigose composta estavam presentes em 43/155 pacientes (27,7%). A possibilidade da presença de outras mutações não HFE não pode ser excluída nos pacientes HFE negativos (HFE-). **Discussão:** A maioria dos pacientes com hiperferritinemia e suspeita de HH testados é portadora de mutações HFE, quase um terço em homozigose ou heterozigose composta. Provavelmente a prevalência de mutações deve ser muito parecida entre os pacientes não testados. **Conclusão:** Como a HH é uma doença potencialmente grave, é fundamental garantir que a pesquisa de mutações HFE seja estendida a todos o pacientes com suspeita clínica

no sistema público. Também é importante pesquisar mutações não HFE nos pacientes HFE- com suspeita de HH.

### 18 TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL (GIST) ASSOCIADO A PANCITOPENIA POR DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

Andrade MLL, Salenave MF, Martins MMC, Silva BGPP, Souza GCO, Silva DJ, Pereira GC, Tomazini V, Calado R

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

**Introdução:** Os tumores estromais gastrointestinais (GISTs) ocorrem no aparelho intestinal do esôfago ao ânus. No entanto, são mais comuns no estômago e jejuno/íleo. Os GISTs são em sua maioria assintomáticos e diagnosticados como incidentais. Quando sintomáticos, podem apresentar quadro inespecífico, tal como desconforto abdominal, plenitude pós-prandial ou, em casos de ulceração, sangramento do trato gastrointestinal. A anemia megaloblástica secundária à deficiência de vitamina B12 é frequente entre idosos, vegetarianos, indivíduos que adotam dietas com restrição proteica ou apresentam problemas de absorção gastrointestinal. Já a pancitopenia associada à deficiência de vitamina B12 é incomum. Relatamos um caso de pancitopenia secundária à deficiência de B12 com investigação etiológica que resultou no diagnóstico de um GIST em pequena curvatura gástrica com extensão pancreática. **Caso clínico:** Mulher, 40 anos, havia dois meses com astenia, dispneia aos moderados esforços e perda de ponderal de 23 kg em dois meses. Encaminhada para investigação no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Em admissão, queixava-se de náuseas e desconforto abdominal. Ao exame físico, presença de hepatoesplenomegalia. Exames complementares com pancitopenia, hiperbilirrubinemia indireta, LDH elevado e Coombs negativo. Em esfregaço de sangue periférico havia presença de pleocariócitos. Feita dosagem de vitamina B12 sérica com resultado abaixo de valor inferior da normalidade (< 150 pg/mL). Iniciada investigação com endoscopia digestiva alta que evidenciou compressão extrínseca em corpo/fundo gástrico. Solicitada tomografia de abdome com presença de imagem nodular, no ligamento gastro-hepático, média 7,6 x 4,0 x 5,2 cm e esplenomegalia. Ultrassonografia endoscópica evidenciava tumoração que acometia pequena curvatura gástrica e extensão pancreática. Biópsia guiada com aspectos morfológicos e imuno-histoquímicos compatíveis com tumor estromal extragastrointestinal. Paciente apresentou resposta à suplementação vitamínica com posterior normalização de hemograma após 14 dias de tratamento. Encaminhada para seguimento com equipe de gastrocirurgia, foi estadiada como GIST extragastrointestinal com extensão até região pancreática, Grau 1, T3N0M0, estágio IB. Foi proposta terapia neoadjuvante com imatinibe 400 mg/dia por 1 ano e 6 meses para futura abordagem cirúrgica. **Discussão:** Mecanismos complexos ocorrem para garantir a bioavaliabilidade da vitamina B12 e sua absorção celular. Deve haver produção de ácido gástrico normal, assim como receptores do complexo B12-Fator intrínseco (FI) em íleo terminal intactos. Para que ocorra a ligação do complexo B12-FI com os receptores em íleo, um passo importante é a degradação do complexo B12-Haptocorrina pelas enzimas pancreáticas. No caso relatado, uma possível causa da deficiência grave de B12 é a excreção diminuída de enzimas pancreáticas, visto o acometimento do pâncreas pelo tumor GIST. **Conclusão:** A pancitopenia secundária à deficiência de vitamina B12 é relativamente incomum e deve ser suspeitada na vigência de anemia hipoproliferativa com macrocitose, sintomas neurológicos, presença de pleocariócitos em sangue periférico ou presença de fatores de risco. Entre suas causas, podemos citar anemia perniciososa, cirurgias e doenças gástricas, pancreatômia, doenças pancreáticas e intestinais.

### 19 A MEDIDA DA CONCENTRAÇÃO DE HBF INTRACELULAR REPRESENTA UM NOVO MÉTODO PARA AVALIAR O EFEITO CLÍNICO DO TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA

Leonardo DP<sup>a</sup>, Salazar-Terreros M<sup>a</sup>, Albuquerque DM<sup>a</sup>, Lanaro C<sup>a</sup>, Menzel S<sup>b</sup>, Saad STO<sup>a</sup>, Fertrin KY<sup>c</sup>, Costa FF<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> King's College London, Londres, Reino Unido

<sup>c</sup> Divisão de Hematologia, Departamento de Medicina, University of Washington, Seattle, Estados Unidos

**Objetivos:** Desenvolver um cálculo de precisão e aplicar esse novo método de quantificação da hemoglobina fetal (HbF) total e individual nas células F de pacientes com doença falciforme (DF) e correlacionar com a evolução clínica e laboratorial. Os resultados obtidos podem ser relevantes para a avaliação dos níveis eficazes de HbF após o tratamento com hidroxiureia. **Material e métodos:** As hemácias dos indivíduos DF foram isoladas, fixadas, permeabilizadas e submetidas à marcação intracelular da HbF para separação das populações de células F *high* e *low* por citometria de fluxo de imagem (Amnis). Para o cálculo e a análise de correlação foram usados os valores hematimétricos (HbF por HPLC e hemograma) e os dados clínicos obtidos dos prontuários dos pacientes. Após a análise foi possível verificar a distribuição das células F e fazer o cálculo da concentração de HbF por célula isoladamente. Esse novo cálculo foi baseado nas fórmulas de Maier-Redelsperger et al. (1994) e de Hourichi et al. (1995), porém o uso de dados gerados por equipamentos mais modernos e precisos possibilita a aplicação de informações capazes de minimizar interferentes, como autofluorescência das células não-F, correção da área e intensidade de fluorescência pelo número de células, assim como delimitar subpopulações celulares que tenham maior (*high*) ou menor quantidade de HbF (*low*). **Resultados:** As análises de correlação ( $R^2$  3.5) para os valores de HbF calculado e de células F possibilitaram distinguir dois grupos de indivíduos com as combinações: 1-população celular com menor concentração de Hb F ( $Md = 9,9$  pg) e menor porcentagem de células F ( $Md = 28,15\%$ ) e 2- maior concentração de HbF ( $Md = 15,8$  pg) e maior porcentagem de células F ( $Md = 72,45\%$ ). Quando correlacionamos os indivíduos que tinham maiores concentrações de HbF e de porcentagem de células F à presença de crise vaso-oclusiva, observamos diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,011$ ), indica maior proteção a esse evento comparado com o de indivíduos com menores concentrações de HbF e de células F. O mesmo ocorreu ( $p = 0,008$ ) quando dividimos esses indivíduos entre os que tinham pelo menos 30% de células F e concentração HbF  $\geq 10$  pg no subgrupo de células *high* e os que tinham valores inferiores. Além disso, encontramos uma forte correlação com alguns marcadores de hemólise como % reticulócitos ( $p = 0,001$ ), LDH ( $p = 0,002$ ) e bilirrubina total ( $p = 0,006$ ) quando comparados aos valores de HbF e células F, nos quais os indivíduos com menores concentrações de HbF na subpopulação *high* ( $< 10$  pg) e células F  $< 30\%$  apresentaram maiores índices desses marcadores e vice-versa. **Discussão:** A correlação entre o nível de HbF total e a gravidade da doença não é direta, devido à distribuição heterogênea dessa hemoglobina entre as células, porém quando é feito um cálculo preciso que determina individualmente a quantidade de HbF por célula e a correlaciona à sua distribuição, é possível prever o número de células que poderiam realmente estar protegidas da falcização e consequente destruição celular. **Conclusão:** Nossos resultados, em conjunto com dados da literatura, apontam que células com mais de 10 pg de HbF estariam protegidas, porém a relevância dessa observação é maior se combinada à porcentagem de células F. Embora preliminares, nossos achados possibilitaram correlacionar maiores concentrações de HbF e de células F a menor incidência de crises de dor, e o inverso foi observado nos indivíduos com os parâmetros de hemólise aumentados.

## 20 ALICE NO SUS DAS MARAVILHAS: ENTENDENDO A SAGA DA ASSISTÊNCIA AO PACIENTE HEMATOLÓGICO DE ALTA COMPLEXIDADE NA REDE DE SAÚDE DE UMA CAPITAL

Filho AGB, Vilarinho LVR, Oliveira IP, Botelho LFB

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

**Introdução e objetivos:** A saúde do idoso no Brasil, nos últimos anos, tem passado por novos desafios. O estreitamento da base de nossa pirâmide etária, associado ao aumento da expectativa de vida, trouxe um novo padrão de distribuição em nossa população. Cada vez mais nos encaixamos no modelo de países desenvolvidos, onde predomina a morbidade das doenças crônico-degenerativas, em detrimento da mortalidade das doenças infecciocontagiosas. Nesse contexto, a assistência ao idoso com doenças de alta complexidade como anemia hemolítica autoimune ainda é um desafio na maior parte das cidades. Os autores têm por objetivo narrar em forma de poesia a história de uma paciente real, aqui chamada Alice, portadora de AHAI, idosa, para debater como anda a assistência de pacientes hematológicos em rede

pública de João Pessoa-PB. **Material e métodos:** O estudo tomou como base a pesquisa de artigos cujo tema aborda a situação da saúde do idoso no Brasil, adotando como referência os bancos de dados Scielo, DataSUS, IBGE, cadernos da OMS associados ao exemplo de uma paciente, com pseudônimo de Alice, que representa bem o tema abordado, facilitando o entendimento do assunto com aproximação da base teórica e o campo prático. **Resultados:** O produto da poesia será apresentado e declamado durante o evento. **Discussão:** O Brasil vive um período de transição epidemiológica. Por um lado, tem-se o compromisso com antigos problemas de saúde que o SUS enfrenta; por outro, uma população que envelhece e traz novos desafios à saúde pública. São novas doenças que repercutem de forma crônica e impactante na saúde e vida do paciente: medicações, internações e aumento da morbimortalidade. O envelhecimento de um país é uma conquista, porém traz consigo todos os problemas da necessidade de aprender a lidar com o novo perfil. A heterogeneidade do grupo de idosos, seja em termos etários, de local de moradia ou socioeconômicos, acarreta demandas diferenciadas, o que tem impacto na formulação de políticas públicas. Uma importante consequência do aumento do número de pessoas idosas em uma população é que esses indivíduos provavelmente apresentarão um maior número de doenças e/ou condições crônicas que requerem mais serviços sociais e médicos, ambos por mais tempo. A proporção de usuários idosos nos serviços tende a aumentar cada vez mais e a saúde para essa população não se restringe ao controle e à prevenção de agravos de doenças crônicas não transmissíveis. Saúde da pessoa idosa é a interação entre a saúde física, a saúde mental, a capacidade funcional e o suporte social. **Conclusão:** O Brasil chegou ao fim do século XX com uma nova configuração demográfica, resultante das acentuadas mudanças nos níveis de fecundidade e de mortalidade que ocorreram nas últimas décadas. A atual configuração traz à tona novas bases para a discussão acerca de políticas dirigidas a determinados segmentos etários. Há novos desafios, em termos de saúde pública, para atender a esse novo padrão social. A evolução do processo é lenta, pois deve contar com a adequação de vários setores a essa transição, desde a criação de leis até a formação apropriada de equipe multidisciplinar, são essas etapas da construção de um país que cuida de sua população.

## 21 ANÁLISE DA EXPRESSÃO DOS GENES APEX1, POL $\beta$ , RAC1 E NF $\kappa$ B EM PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

Pereira JF<sup>a</sup>, Moura ATG<sup>a</sup>, Cavalcante IR<sup>a</sup>, Filho TPA<sup>a</sup>, Laurentino MR<sup>a</sup>, Nogueira PMM<sup>a</sup>, Duarte FB<sup>a</sup>, Machado RPG<sup>b</sup>, Duarte BA<sup>c</sup>, Lemes RPG<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>c</sup> Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil

**Introdução:** A anemia falciforme (AF) é uma doença hematológica hereditária caracterizada por uma mutação ocasional no gene da beta globina, que gera uma hemoglobina anormal denominada de hemoglobina S (HbS), em homozigose (HbSS). Quando desoxigenadas, ocorre falceização das hemácias, principal causa da maioria das complicações clínicas da doença. O tratamento da AF consiste no uso da hidroxiureia (HU), que eleva os níveis de hemoglobina fetal (HbF), resultando na melhoria da clínica do paciente. Entretanto, relatos na literatura apontam para um potencial efeito genotóxico, o que pode aumentar o risco da instabilidade gênica nesses pacientes. O gene APEX1 atua no reparo do dano de fita simples no DNA, principalmente induzida pela oxidação, e na regulação do estresse oxidativo e de diversos fatores de transcrição via redox. **Objetivo:** Avaliar a expressão do gene APEX1 e sua possível ação reguladora sobre os genes POL $\beta$ , NF $\kappa$ B e RAC1, bem como associar sua expressão no tratamento com HU e as manifestações clínicas. **Material e métodos:** Estudo transversal com 98 pacientes com AF (HbSS), com HU e sem HU e um grupo controle composto por 25 indivíduos saudáveis (HbAA). Para a análise das expressões gênicas foram coletadas amostras de sangue periférico. Os dados sociodemográficos e clínico-laboratoriais foram retirados dos prontuários médicos. A expressão dos genes APEX1, RAC1, POL $\beta$  e NF $\kappa$ B foi verificada por PCR-RT. As análises estatísticas foram feitas no SPSS v.20; foi considerado significativo  $p < 0,05$ . **Resultados:** A média de idade foi de 32 anos, com prevalência do sexo feminino. A expressão de APEX1 foi menor em pacientes com AF quando comparado ao controle ( $p = 0,0179$ ). Observou-se também que a HU aumentou a expressão de todos os genes estudados.

Pacientes não tratados com HU apresentaram menor expressão de APEX1 ( $p = 0,035$ ) e de RAC1 ( $p < 0,001$ ) do que os indivíduos saudáveis e os pacientes tratados. Houve correlação entre os genes APEX1 e o gene RAC1 ( $p < 0,0001$ ). O gene POL $\beta$  apresentou diferenças em sua regulação quando agrupados quanto aos níveis de HbF. Pacientes tratados com maiores doses de HU (1.500 mg/dia) apresentaram aumento dos níveis de expressão do gene POL $\beta$  em comparação ao grupo que recebia dose menor (1.000 mg/dia). Não foram observadas diferenças na expressão de APEX1 e NF $\kappa$ B em relação à dose do fármaco. Pacientes com níveis baixos de HbF entre 15-25% apresentam baixos níveis de expressão de RAC1 quando comparados ao grupo com níveis de HbF  $\leq 15\%$  ( $p < 0,05$ ). Os genes APEX1 e RAC 1 ( $p < 0,001$ ,  $R = 0,09446$ ), POL $\beta$  e RAC 1 ( $p < 0,001$ ,  $R = 0,1760$ ) e NF $\kappa$ B e POL $\beta$  ( $p < 0,001$  e  $R = 0,1809$ ) se correlacionam positiva e moderadamente em pacientes com AF. **Discussão:** Através deste estudo foi possível conhecer melhor o perfil da expressão de vários genes importantes para a regulação do DNA na AF. Ao avaliar a expressão do gene quanto ao tratamento, podemos constatar que a terapia com o HU influencia no aumento da expressão dos genes estudados. **Conclusão:** Os resultados apresentados são um ponto de partida para estudos de investigação mais aprofundados sobre os genes aqui estudados, podendo auxiliar no diagnóstico e no prognóstico de complicações da AF.

### 22 ANEMIA FALCIFORME COM COLESTASE INTRA-HEPÁTICA CRÔNICA – TRANSFUSÃO DE TROCA COMO ALTERNATIVA TERAPÊUTICA

Soares SS, Leitão IT, Pereira JFS, Rosemberg CW, Madeira MRC, Menezes EDC, Costa ME, Bandeira FM, Soares AR, Maioli MCP

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

**Introdução e objetivos:** A anemia falciforme (AF) é caracterizada por anemia hemolítica crônica, crises vaso-oclusivas e lesão de diversos órgãos. A hepatopatia relacionada à doença apresenta diversos subgrupos clínicos, como sequestro hepático, colangiopatia e cirrose. Este relato é sobre paciente com AF que evoluiu com colestase intra-hepática crônica, submetido a transfusões de troca como opção terapêutica. **Material e métodos:** FFSS, 23 anos, sexo masculino, havia 2 anos sem transfusão, em uso regular de hidroxiureia, enalapril e ácido fólico, apresentava havia 5 meses piora da icterícia, colúria e prurido intenso. História de AVC isquêmico aos 2 anos sem sequelas, HAS e febre reumática com lesão valvar mitral e aórtica. Apresentava icterícia 3+/4+ e hepatomegalia indolor (fígado de 15 cm). Laboratório com bilirrubina total (BT) 18,25 mg/dL à custa de bilirrubina direta (BD) e AST 134 UI/L (até 38 UI/L). ALT e fosfatase alcalina normais. Hb 10,0 g/dL; reticulócitos 12,9% (304 mil/mm<sup>3</sup>) e LDH 1084 UI/L (até 225 UI/L). **Resultados:** PAINEL autoimune e sorologias virais negativas. Zinco: 44 mcg/dL (70-120 mcg/dL). Cobre sérico: 200 mcg/dL (60 a 140 mcg/dL). Ceruloplasmina normal. Ferritina: 713,7 ng/mL. Exames de imagem: USG de abdome total, ecoendoscopia e colangiorressonância com achados sugestivos de hepatopatia crônica sem hipertensão portal; hipertrofia do lobo caudado; ausência de cálculos e de dilatação de vias biliares extra e intra-hepáticas. Elastografia: F4 METAVIR. ECOTT: leve aumento de átrio e ventrículo esquerdos e valva mitral espessada com refluxo moderado. Em sessão clínica com a hepatologia, optou-se por não fazer biópsia hepática devido ao alto risco de sangramento e ausência de benefício. Durante os três meses seguintes, apresentou aumento progressivo da bilirrubina, com BT 41,34 mg/dL e BD 37,12 mg/dL, optou-se por fazer transfusão de troca. Eletroforese de hemoglobina pré-tratamento com HbS 75,7%. Laboratório pós-transfusão, com BT 9,34 mg/dL e BD 8,07 mg/dL, manteve estabilidade por 2 meses. Posterior ascensão dos níveis de BT para 16,3 mg/dL. Fizeram-se outras 3 sessões de troca em 1 semana, com nova estabilização laboratorial. Valores de HbS durante o período da troca variaram entre 28,5% e 51%. **Discussão:** Estudos sobre hepatopatia na AF mostram heterogeneidade na manifestação e patogênese, o que torna o manejo desafiador. A colestase intra-hepática costuma apresentar-se na forma aguda, levando a dor intensa no hipocôndrio direito, hepatomegalia aguda e hiperbilirrubinemia extrema às custas de direita, com poucos relatos sobre a forma crônica. Neste caso, a síndrome colestática teve duração de meses, com aumento progressivo da BD, na ausência de sinais de hemólise franca e do sintoma clássico de dor abdominal. Excluídas causas secundárias de hepatopatia e contraindicada a biópsia hepática, presumiu-se tratar-se de colestase intra-hepática crônica rela-

cionada à AF. Optou-se por transfusões de troca com manutenção de HbS entre 20% e 30%. Houve melhoria inicial importante, porém pela inviabilidade de sessões regulares a análise da resposta terapêutica foi limitada. **Conclusão:** Devido aos poucos estudos e à raridade da manifestação, o tratamento da colestase intra-hepática crônica relacionada à AF não é bem definido. A melhoria evolutiva deste paciente após a transfusão de troca mostra seu possível benefício nessa complicação.

### 23 ANEMIA FALCIFORME HOMOZIGÓTICA EM PACIENTE IDOSA – RELATO DE CASO

Mercado JA, Alvarenga DA, Gonçalves LJB, Oliveira PAF, Rinaldi AR, Saavedra NLM

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

**Objetivos:** Relatar caso raro de uma paciente idosa com anemia falciforme e suas comorbidades, atendida e acompanhada em um hospital universitário de nível terciário. **Material e métodos:** Estudo descritivo no qual se usou o sistema informatizado para coleta de dados laboratoriais e acompanhamento clínico, de dezembro/1995 a julho/2019. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 72 anos, negra, natural do Piauí com diagnóstico havia 55 anos de homozigose para doença falciforme, apresentava haplótipos CAR/BEN e em acompanhamento e controle por clínicas e profissionais multidisciplinares. Eletroforese de hemoglobina no início do acompanhamento: HbS 82,3%, HbA2 3,2%, Hb Fetal 14,5%. Em uso de hidroxiureia desde janeiro/2017. Comorbidades: hepatite C; insuficiência renal crônica não dialítica; angina estável; catarata bilateral; osteoporose; hiperparatireoidismo secundário; insuficiência venosa periférica; úlcera gástrica; doença pulmonar obstrutiva crônica. Mediana de alguns parâmetros de todos os hemogramas feitos neste serviço: eritrócitos 1,87 mi/mm<sup>3</sup> (1,4-4,7 mil/mm<sup>3</sup>); hemoglobina 7,1 g/dL (5,7-12,6 g/dL); leucócitos 8,08 mil/mm<sup>3</sup> (3,7-14,2 mil/mm<sup>3</sup>); plaquetas 256 mil/mm<sup>3</sup> (106-639 mil/mm<sup>3</sup>). **Discussão:** A doença falciforme originou-se no continente africano e devido ao tráfico de escravos que aconteceu no período colonial e imperial do Brasil, atualmente mais da metade da população brasileira é negra, o que torna essa doença a alteração genética hereditária mais comum do país. Inicialmente, as técnicas disponíveis para diagnóstico eram bem limitadas para avaliação prognóstica da doença. Com a era molecular, tornou-se possível identificar áreas polimórficas dos cromossomos para determinação de haplótipos, o que resultou em melhor avaliação da gravidade clínica que a mutação pode causar no portador. Os haplótipos associados à hemoglobinopatia S estão agrupados de acordo com a produção da cadeia de hemoglobina fetal (HbF) e origem étnica geográfica. Paciente do relato: Benin - BEN (quadro clínico intermediário – HbF 5% a 15%); Bantu ou República Centro Africana – CAR (forma mais grave – HbF < 5%). CAR/BEN podem representar níveis de HbF maiores e/ou intermediários, o que resulta em flutuações dos achados laboratoriais relacionados à parte da avaliação do eritograma. De acordo com o levantamento feito em 2012 pelo Ministério da Saúde, a expectativa de vida média de pessoas com doença falciforme está na faixa de 48 anos, com uma taxa de letalidade de 80% em crianças menores de 5 anos sem o devido tratamento. A paciente escolhida para este relato teve diagnóstico tardio de hemoglobinopatia S e não recebeu o protocolo de tratamento para nascidos com a doença. **Conclusão:** Apesar da demora da introdução da terapêutica preconizada para anemia falciforme e das comorbidades apresentadas, representativas da doença em questão, a paciente estudada mostra idade bastante avançada e parâmetros de eritograma adequados, quando comparada a outros pacientes com o mesmo tipo de doença. Além da influência da porcentagem de HbF, variável de acordo com os haplótipos existentes, características moleculares ainda não estudadas poderiam descrever melhor a evolução clínica dessa paciente.

### 24 ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE E HIPOPLASIA ERITROIDE COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE SÍNDROME DE SJÖGREN – RELATO DE CASO

Martins FADS, Arcuri R, Alencar MEM

Centro Médico-Hospitalar da Polícia Militar de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

**Objetivos:** Descrever o caso clínico de uma paciente com anemia hemolítica autoimune (AHA) com hipoplasia eritroide posteriormente

diagnosticada como portadora de síndrome de Sjögren. Descrever a evolução do quadro e as características clínico-laboratoriais da associação de anemia hemolítica autoimune com hipoplasia eritroide secundária à síndrome de Sjögren. **Material e métodos:** As informações contidas neste trabalho foram obtidas por meio de revisão do prontuário. **Resultados:** RSB, 65 anos, foi admitida na urgência do Centro Médico-Hospitalar da Polícia Militar de Pernambuco por quadro de astenia importante, taquicardia, dispnéia aos pequenos esforços e hemoglobina (Hb) de 6,5 g/dL e VCM de 103. Foi solicitada transfusão de concentrado de hemácias e identificada incompatibilidade com as bolsas de sangue testadas, além de um teste da antiglobulina direta positivo (TAD), do tipo IgG reagindo à temperatura ambiente. Paciente foi transfundida sem intercorrências, com alívio dos sintomas de anemia. Negava comorbidades e uso de medicações e referia apenas sintomas atribuídos à anemia. Exames laboratoriais mostravam função renal, eletrólitos e função hepática normais, com DHL aumentada e reticulocitopenia. Feita investigação para causas secundárias de AHAI e identificada gamopatia monoclonal do tipo IgG/lambda e banda lambda isolada, além de tomografia sugestiva de pneumonia linfocítica intersticial, sem imagens de neoplasia, lesões líticas ou linfonodomegalias. Espirometria normal. A avaliação da medula óssea (MO) mostrou celularidade aumentada para a idade nas séries megacariocítica e granulocítica, além de sinais displásicos em megacariócitos e hipoplasia eritroide, com menos de 10% plasmócitos perivasculares, sem clonalidade. Feitas dosagens de provas reumatológicas, com presença de anti-Ro e anti-La fortemente positivos. Paciente evoluiu com queixas de olho seco e boca seca, posteriormente diagnosticada com síndrome de Sjögren. Optou-se por iniciar alfaepoetina 40.000 UI/semana e prednisona 1 mg/kg/dia – tinha Hb de 8,5 g/dL e reticulócitos de 8.000/UL, com bilirrubina indireta (BI) normal, haptoglobina menor do que 6 mg/dL e DHL com o dobro do valor máximo normal. Após 2 semanas de tratamento, apresentava Hb 10,3 g/dL, com DHL normal e reticulócitos de 92.000/UL, sem novas transfusões de concentrado de hemácias. Na sexta semana, a Hb era de 13,5 g/dL; foi mantida a dose de prednisona por 2 semanas e então iniciado o desmame do corticoide. Paciente permaneceu sem queixas respiratórias, com uso adicional de colírio lubrificante. **Discussão:** Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune, que está frequentemente associada a TAD positivo, embora a hemólise sintomática seja rara. A ocorrência simultânea de AHAI e hipoplasia eritroide nesse contexto é digna de relato, tendo em vista poucos casos descritos na literatura. Diante do exposto, a paciente foi tratada com imunossupressão com corticoterapia; seguiram-se diretrizes de tratamento da AHAI, com associação de alfaepoetina com fim de estímulo da eritropoese. **Conclusão:** A paciente descrita apresentou quadro de anemia moderada, DHL pouco aumentada, BI normal e reticulócitos reduzidos, com alta necessidade transfusional. A apresentação laboratorial não era a esperada para hemólise autoimune, fato só justificado após avaliação da MO, que mostrou hipoplasia do setor eritroide. O quadro foi considerado secundário à síndrome de Sjögren, diagnosticada posteriormente.

## 25 ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE EM GESTANTE COM CRITÉRIO DE SÍNDROME HELLP: RELATO DE CASO

Guimaraes LR<sup>a</sup>, Zago LBR<sup>a</sup>, Oliveira IAG<sup>b</sup>, Teixeira MB<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade de Uberaba (Uniube), Uberaba, MG, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFMT), Uberaba, MG, Brasil

**Introdução:** A metildopa é uma droga segura na gravidez, categoria B, e é a principal terapêutica na hipertensão gestacional. Nota-se que 10-25% dos pacientes que usam a metildopa por mais de 3-6 meses tornam-se positivos nos teste de Coombs direto, enquanto a anemia hemolítica é vista em 0,8% dos casos. Assim, a anemia hemolítica autoimune (AHAI) secundária à metildopa é rara, com espectro clínico variável, com formas assintomáticas até episódios hemolíticos gravíssimos. Como é um processo imunomediado em que a droga altera a estrutura do complexo antigênico Rh e o torna um autoantígeno, os autoanticorpos IgG se ligam à hemácia e provocam a lise. A AHAI tem como primeira linha de tratamento a corticoterapia. **Objetivo:** Relatar um caso de AHAI em gestante com critério de síndrome HELLP (SH). **Métodos:** Estudo de caso clínico, com revisão de prontuário. **Relato de caso:** IC, 31 anos, primigesta, gestação de 30 semanas, hipertensa crônica em uso de metildopa 500 mg de 6/6 horas e nifedipino 20 mg 8/8 horas. Admitida no serviço por alteração dos níveis pressóricos: pressão arterial sistêmica

(PA) na admissão 180 x 130 mmHg. Hemoglobina (Hb): 7,8, sem esquizócitos; plaquetas (Pla): 91.000; bilirrubina total (Bt): 1,4 com predomínio da forma indireta; desidrogenase láctica (DHL): 1.049; TGO: 128; creatinina (Cr): 1,16; reticulócitos: 1,6; haptoglobina: 1. Iniciados hidralazina e sulfato de magnésio e, diante da hipótese diagnóstica de SH e evidência de sofrimento fetal agudo, optou-se pela interrupção da gestação. Indicada cesariana e solicitada reserva de hemocomponente. Na avaliação pré-transfusional: pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) +, teste de antiglobulina direta (TAD) +++ e prova cruzada positiva. Diante do quadro compatível com AHAI secundária à metildopa e urgência cirúrgica, prescritas imunoglobulina humana pré-procedimento e prednisona 1 mg/kg/dia no pós-operatório imediato. Três dias após parto, Hb de 5,3, recuperação de níveis plaquetas e transaminases. Por estabilidade hemodinâmica, mantida sem suporte transfusional. Recuperação dos níveis de hemoglobina em três semanas com desmame do corticoide. Pesquisa anticorpo irregular evidenciou autoanticorpo. **Discussão:** A AHAI é uma condição clínica incomum em que autoanticorpos se ligam à superfície dos eritrócitos, ocasionando sua destruição via sistema complemento ou sistema reticuloendotelial; pode ser classificada, com base em sua etiologia, como idiopática ou secundária (neoplasias, colagenoses, imunodeficiências, doenças linfoproliferativas e medicamentos tais como cefalosporinas, metildopa, penicilinas e anti-inflamatórios não esteroidais). O tratamento tem por objetivo reduzir o grau de hemólise, acarretando elevação dos níveis de hemoglobina e melhoria dos sintomas. Nos casos de AHAI secundária, é importante fazer também o tratamento da causa base, seja pela suspensão de fármacos que possam estar desencadeando o processo, seja pelo tratamento de doenças linfoproliferativas ou autoimunes associadas. **Conclusão:** A AHAI pode ser a primeira manifestação de doenças sistêmicas, assim como ser causada por uso crônico de drogas. A identificação da etiologia é fator primordial para tratamento adequado e prevenção de remissão de doença. O caso clínico mostra a ocorrência concomitante de AHAI em gestante com critérios de SH (anemia hemolítica com DHL > 600 e Bt > 2, Pla < 100.000 e TGO > 70), apresenta boa evolução do quadro devido a diagnóstico precoce e terapia de suporte adequada.

## 26 ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE INDUZIDA POR CEFALEXINA – RELATO DE CASO

Mattos ABGE, Fonseca KKL, Lima ACD, Paula AA, Rodrigues FTF, Hissayassu GY, Velano CEE

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

**Objetivos:** Descrever uma anemia hemolítica autoimune (AHAI) induzida por cefalexina em uma gestante com anemia falciforme. **Material e métodos:** As informações foram obtidas por revisão do prontuário, entrevista com a paciente, análise de exames laboratoriais e revisão da literatura. **Resultados:** Gestante, 32 anos, G2P0A1, 20 semanas, portadora de anemia falciforme com hemoglobinopatia SC, com dor pélvica e em membros inferiores, percebeu redução dos movimentos fetais. Fez-se cardiocografia na maternidade, sem alterações. De início, suspeitou-se de uma crise falcêmica e após exames diagnosticou-se infecção do trato urinário. Internou em uso de oxigenoterapia, hidratação venosa e cefalexina endovenosa (EV) por 3 dias. No dia seguinte, as dores ósseas pioraram, com dor à palpação e edema ++/4+ em membro inferior direito. As hipóteses diagnósticas de trombose venosa profunda e necrose da cabeça do fêmur foram descartadas. A paciente piorou e exames mostraram elevação de bilirrubina indireta e lactato desidrogenase (DHL), Coombs direto (TCD) negativo e hemoglobina (Hb) de 5 g/dL. Foi administrado concentrado de hemácias. A partir disso, suspeitou-se de uma crise hemolítica autoimune e a conduta foi suspensão do fármaco e administração de metilprednisolona 1 mg/kg EV por 3 dias. Após um dia da conduta, a paciente apresentou melhora. Recebeu alta após término da medicação, com prescrição de prednisona 5 mg VO. Quinze dias após, já se encontrava com Hb de 11 g/dL e evolução no desmame do corticoide. **Discussão:** A AHAI se caracteriza pela presença de autoanticorpos que geram destruição precoce das hemácias. Os anticorpos podem interagir com os fármacos, com o complexo fármaco-hemácia ou com a membrana do eritrócito e gerar hemólise intravascular. Fadiga, inapetência, dispnéia, astenia, icterícia, palidez cutânea, esplenomegalia, edema e congestão pulmonar são sintomas recorrentes. O diagnóstico se faz através do TCD, provas de hemólise e

diminuição de haptoglobina. O TCD é pouco sensível, então, se negativo, deve ser complementado com soro de Coombs monoespecífico para IgG, IgM e IgA. O tratamento de primeira linha é retirar o fármaco e acrescentar corticosteroides até que Hb seja 10 mg/dL. De segunda linha tem-se a esplenectomia e o rituximabe. Vale ressaltar que a paciente em questão tem também anemia falciforme, uma mutação em que o ácido glutâmico é substituído por valina. Nessa patologia, a HbS polimeriza os eritrócitos e os modifica para forma de foice. Essa transformação pode lesar a membrana eritrocítica e gerar a hemólise. Devido à presença da hemoglobina SC, é possível que a paciente apresente uma crise falcêmica, manifestada por quadros de dor, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda, entre outros. Essa crise foi o principal diagnóstico diferencial cogitado para ela. **Conclusão:** A AHAI induzida por medicamento é um evento raro e grave. A equipe deve oferecer assistência e atenção integrais, suspendendo de imediato o fármaco causador. O tratamento deve ser iniciado assim que os níveis de Hb se apresentarem diminuídos. O acompanhamento dessa paciente com o hematologista é de suma importância, a fim de oferecer tratamento adequado para a patologia aguda, além de melhorar sua qualidade de vida em relação à anemia falciforme.

## 27 ANEMIA HEMOLÍTICA INDUZIDA POR DAPSONA EM PACIENTE COM PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA: UM RELATO DE CASO

Ferreira MF<sup>a</sup>, Souza JFK<sup>a</sup>, Freitas TP<sup>a</sup>, Gonzaga GM<sup>a</sup>, Souza MC<sup>a</sup>, Rios IB<sup>a</sup>, Tavares PGB<sup>a</sup>, Silva FA<sup>a</sup>, Ferreira FSB<sup>b</sup>, Xavier FD<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Sírio-Libanês, Unidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

**Objetivo:** A púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) é uma condição clínica marcada por plaquetopenia isolada. O tratamento de primeira linha é feito com corticoide, porém em casos corticodependentes ou refratários uma opção é a associação de dapsona (DPS). A anemia hemolítica associada à dapsona (AHAD) é uma possível complicação, frequentemente observada em pacientes com deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). Na ausência dessa condição, sua ocorrência é incomum com doses inferiores a 200 mg/dia (< 10%). **Material e métodos:** Relato de caso de paciente com AHAD, sem deficiência de G6PD e em uso de DPS para tratamento de PTI. Foi feita revisão da literatura dos mecanismos de hemólise envolvidos nesse processo. **Relato de caso:** Feminino, 36 anos, iniciou quadro de equimoses e plaquetopenia de 17.000 mm<sup>3</sup> em fevereiro de 2018, feito diagnóstico de PTI, foi tratada com prednisona 1 mg/kg/dia por 3 meses, seguida por introdução de DPS 100 mg/dia e desmame de corticoide. Em novembro de 2018, a paciente procurou o serviço em uso apenas de DPS, com plaquetas 103.000 mm<sup>3</sup>, apresentou hemoglobina (Hb) que flutuava entre 11,3 e 12,5 g/dL. A investigação não demonstrou causas secundárias para PTI (causas virais, bacterianas, reumatoides e doença de von Willerbrand foram negativas; e normais para TP, TTPa, B12, ácido fólico, fibrinogênio, eletroforese de proteínas, TSH, sem esplenomegalia), mas foram observados sinais de hemólise: reticulocitose (8,23%), haptoglobina baixa (8,1 mg/dL), aumento de desidrogenase láctica (DHL) (283 UL) e de bilirrubina indireta (BI) (1,68 mg/dL). A eletroforese de Hb era normal e o Coombs direto, metamoglobinemia e hemoglobinúria foram negativos, bem como a investigação para deficiência de G6PD. Outras causas de hemólise foram descartadas: hemoglobinúria paroxística noturna, deficiência de purinato quinase, doença de Wilson e crioglobulinemia. Foi feito o diagnóstico de AHAD não relacionado à deficiência de G6PD. À medida que se desmamou a DPS, houve progressiva e completa normalização da Hb e das provas de hemólise; as plaquetas se mantiveram > 100.000 mm<sup>3</sup>. **Discussão e conclusão:** A maioria dos casos de PTI pode estar associada a anticorpos antiplaquetas que aceleram a destruição plaquetária pelo sistema reticuloendotelial (SRE), porém a PTI primária trata-se de um diagnóstico de exclusão. O tratamento de primeira linha para plaquetas < 30.000 mm<sup>3</sup> é à base de glicocorticoides. Casos refratários podem ser tratados com esplenectomia, agonistas de TPO, imunoglobulina anti-D, rituximabe, imunossuppressores ou DPS. Nesses casos, a DPS tem mostrado resposta global de 27-63%, porém o mecanismo de ação é pouco conhecido. Acredita-se que seu metabólito hidroxilamina (DDS-NOH) resulte em hemólise, pois altera a peroxidação lipídica, altera o formato celular e leva à eritrofagocitose pelo SRE, impede o sequestro e a destruição das plaquetas, de maneira dose-dependente Em pacientes com deficiência de

G6PD, frente ao aumento do estresse oxidativo, esse mecanismo é acentuado e quadros hemolíticos são vistos com doses menores de DPS. A DPS pode interferir na depuração plaquetária mediada por FcR, estabiliza a adesão de partículas opsonizadas ao complemento. Esse caso demonstra o efeito hemolítico da DPS em paciente sem a deficiência de G6PD e com doses de DPS < 200 mg/dia, apresenta queda de Hb e haptoglobina e aumento de DHL e BI, com melhora do quadro após redução e suspensão da DPS.

## 28 ASPECTOS DA ANÁLISE PERICIAL EM DOENÇA FALCIFORME

Sudário LC<sup>a</sup>, Santos OFD<sup>b</sup>, Kroger FL<sup>c</sup>, Cintra RB<sup>c</sup>, Paula NCS<sup>d</sup>, Silva MS<sup>e</sup>, Ernesto IC<sup>e</sup>, Rodrigues DOW<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ), Juiz de Fora, MG, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

<sup>c</sup> Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup> Fundação Hemominas, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>e</sup> Universidade Presidente Antônio Carlos (FAME – UNIPAC), Sabará, MG, Brasil

**Introdução:** A doença falciforme (DF) está inserida na Classificação Internacional das Doenças 10ª edição (CID 10), no Capítulo III: Doenças do sangue e dos órgãos hematopoéticos e alguns transtornos imunitários, no grupo D57. A DF é uma patologia crônica, hereditária monogênica autossômica recessiva com alta prevalência no Brasil. Segundo dados do Ministério da Saúde, há 25 a 30 mil casos de DF, com incidência de 3.500 casos/ano. A maioria dos portadores de DF evolui com episódios de agudização que, muitas vezes, podem levar a internações prolongadas e consequentes períodos de incapacidade laboral. Alguns casos podem apresentar complicações severas que resultam em afastamento laborativo permanente e aposentadoria por invalidez. **Objetivo:** Estudar elementos técnicos que possam auxiliar o perito na elaboração do laudo médico previdenciário para concessão de auxílio-doença e aposentadoria por invalidez na DF e verificar o número de aposentadorias pelo CID 10: D57. **Metodologia:** Foi feita pesquisa bibliográfica nos principais bancos de dados online, SciELO (Scientific Eletronic Library Online), PubMed (mantido pela National Library of Medicine), Lilacs e Bireme 1992 a 2019. Foram incluídos na análise os artigos científicos escritos nas línguas inglesa e portuguesa, com exclusão de estudos que discursavam sobre crianças com DF. Para o levantamento foram usadas as palavras-chave obtidas por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS e MeSH): doença falciforme, absenteísmo, licença médica, laudo pericial, medicina legal. Foram ainda revistas informações epidemiológicas dos Benefícios Concedidos (subseção A da Previdência Social) extraídas dos bancos de dados do Ministério da Previdência Social de janeiro a junho de 2019. **Resultados:** De janeiro a junho de 2019, conforme dados do Instituto Nacional do Seguro Social, o total de aposentadorias por invalidez foi de 168.749, 50 (2,96%) delas concedidas com o CID 10 D57. **Discussão:** A literatura científica que avalia a capacidade laboral na DF é exígua, e a maioria dos artigos discute qualidade de vida. Considerando a alta prevalência da DF na população brasileira (2% a 4%), o que a torna um problema de saúde pública, o aspecto previdenciário é um assunto de extremo interesse. **Conclusão:** A história clínica, o exame pericial, subsidiados por relatórios do médico assistente, são a base para a conclusão da perícia em relação à limitação laboral, pois o diagnóstico de DF por si só não implica incapacidade. **Palavras-chave:** Doença falciforme, absenteísmo, licença médica, laudo pericial, medicina legal.

## 29 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DO SNP RS1478605 (A>G) DO GENE THBS1 COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Oliveira JMF<sup>a</sup>, Batista JVG<sup>a</sup>, Arcanjo GS<sup>a</sup>, Hatzlhofer BLD<sup>a</sup>, Martins DAP<sup>a</sup>, Domingos IF<sup>a</sup>, Rafael ABLM<sup>a</sup>, Araújo AS<sup>b</sup>, Araújo ARL<sup>a</sup>, Bezerra MAC<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HemoPE), Recife, PE, Brasil

**Introdução e objetivos:** O acidente vascular cerebral (AVC) é uma complicação que contribui significativamente para a morbimortalidade de

crianças e adultos com anemia falciforme (AF). Atualmente, a ultrassonografia por doppler transcraniano é o método mais usado para a prevenção primária de AVC e poucos marcadores moleculares de risco foram identificados. A ocorrência de eventos vaso-oclusivos e hemolíticos que reduzem a vida útil do eritrócito falcizado e diminuem a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) pode modular o desenvolvimento do AVC, caracterizar o gene *THBS1* como possível influenciador desses eventos já que está envolvido na adesão vascular e biologia do NO. O objetivo deste trabalho foi verificar a possível associação do polimorfismo rs1478605 (-296 A>G) do gene *THBS1* com a frequência de AVC em pacientes com AF. **Material e métodos:** Foram incluídos 512 pacientes com AF, com mediana de idade de 13 anos (2–25), acompanhados pela Fundação Hemope e classificados de acordo com o registro de ressonância magnética e/ou tomografia computadorizada que mostrasse lesão neurológica. Desses, 39 apresentaram histórico de AVC e definiram o grupo caso do presente estudo. Como controle foram estudados 473 pacientes que não apresentaram histórico de AVC. A genotipagem do *THBS1* SNP rs1478605 foi feita por PCR em tempo real, com a metodologia TaqMan. **Resultados:** A análise genotípica do SNP *THBS1* rs1478605 (A>G) mostrou que os pacientes com o genótipo homocigoto variante GG apresentaram menor frequência de AVC quando comparados aos indivíduos com genótipos AG e AA ( $p = 0,011$ ). Ainda, o alelo selvagem A desse SNP demonstrou associação como fator de risco para a ocorrência de AVC ( $p = 0,02$ ). Com relação à análise do risco cumulativo para o desenvolvimento de AVC, observou-se que os indivíduos com os genótipos heterocigoto e homocigoto ancestral (AG e AA) desenvolveram AVC em um menor intervalo de tempo quando comparados com os indivíduos de genótipo homocigoto variante (GG) ( $p = 0,018$ ). **Discussão:** O gene *THBS1* tornou-se um alvo molecular promissor devido ao seu papel na homeostase do NO e na adesão celular, que são considerados fatores desencadeantes de eventos patológicos como o AVC. Acredita-se que o polimorfismo *THBS1* rs1478605 (A>G) pode comprometer os níveis de expressão de TSP1, visto que a alteração do alelo A faz com que a ligação ao fator de transcrição CTCF seja perdida e, assim, uma possível explicação para a associação encontrada no presente estudo é que os indivíduos heterocigotos e homocigotos selvagem (AG e AA) apresentem níveis mais elevados da proteína (TSP1) codificada por esse gene. Porém, são necessários estudos funcionais que mostrem que o produto do gene *THBS1* não está em quantidade e/ou função adequada em pacientes com a clínica mais grave. Até o presente momento, as associações encontradas neste estudo não foram reportadas na literatura. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o polimorfismo rs1478605 (A>G) está associado ao desenvolvimento de AVC na população de estudo.

### 30 AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DO MIRNA-221 E DO MIRNA-126 COM O DESENVOLVIMENTO DE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA ANEMIA FALCIFORME

Santana RM<sup>a</sup>, Batista THC<sup>a</sup>, Sobreira MJVC<sup>a</sup>, Rafael ABLM<sup>a</sup>, Silva DML<sup>a</sup>, Arcanjo GS<sup>a</sup>, Araújo AS<sup>b</sup>, Vasconcelos LRS<sup>c</sup>, Araújo ARL<sup>a</sup>, Bezerra MAC<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil

<sup>c</sup> Departamento de Parasitologia, Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil

**Introdução e objetivos:** Os microRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA não codificantes que controlam a expressão gênica e reprimem ou desestabilizam o RNA mensageiro (mRNA). O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre os níveis de expressão do miR-221 e miR-126 (que regulam a expressão das moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1, respectivamente) com as manifestações clínicas em pacientes com anemia falciforme (AF), visto que esses pacientes podem apresentar níveis diferenciados de expressão do miRNA-221 e do miRNA-126 e essa expressão diferenciada pode estar relacionada com o desenvolvimento das manifestações clínicas da AF. **Material e métodos:** O grupo amostral foi constituído por 81 indivíduos, que foram divididos em 3 grupos: Grupo Caso (53 pacientes com AF, idade maior do que 18 anos e que apresentaram relatos de STA, AVC, úlcera maleolar (UM), osteonecrose e/ou priapismo), Grupo Controle (18 pacientes com AF, idade maior do que 18 anos e que não apresentaram complicações

clínicas) e Grupo HbAA (10 indivíduos, acima de 18 anos, de ambos os sexos, com perfil de hemoglobina normal do adulto (HbAA) que não apresentaram infecções e inflamações prévias). Os miRNAs foram extraídos das amostras de sangue periférico dos pacientes com o uso do mirVana™PARIS™Kit, segundo protocolo do fabricante. Para a avaliação da expressão dos miRNAs foi feita uma reação de transcrição reversa seguida de PCR em tempo real quantitativa (RT-qPCR) com o TaqMan®MicroRNA Assays. As análises estatísticas foram feitas com o software SPSS Statistics 19.0 e o GraphPAD Prism 5.0. **Resultados:** A análise da expressão do miRNA-126 mostrou que houve um aumento no perfil de expressão dos pacientes do grupo caso em relação aos outros grupos ( $p = 0,0041$ ), e pacientes que desenvolveram úlcera maleolar tiveram um nível de expressão aproximadamente 5 vezes maior do que aqueles que não apresentaram essa manifestação ( $p = 0,0008$ ; Fold Change [FC] = 5,1). O perfil de expressão do miR-221 entre os pacientes do grupo caso frente os outros dois grupos apresentou um aumento significativo ( $p = 0,0003$ ). Ao analisar o perfil de expressão do miRNA-221 em pacientes que desenvolveram UM frente à ausência dela, observamos que pacientes que apresentaram a manifestação estavam com os níveis do miR-221 aproximadamente 6 vezes mais expressos ( $p = 0,0001$ ; FC = 5,9). **Discussão:** O aumento na expressão do miR-126 pode significar que ocorre uma tentativa de *feedback* negativo por haver maior expressão da VCAM-1 nesses pacientes, há uma necessidade do aumento da expressão desse miRNA para que ocorra uma diminuição da expressão de VCAM-1. Na AF há maior expressão de moléculas de adesão, o que significa que o miR-221 deveria estar com níveis mais baixos. Porém, com os resultados do nosso estudo, identificamos que o miR-221 pode não estar regulando diretamente a molécula de adesão nessa doença. Estudos também mostraram que esse miRNA está relacionado com a ativação da inflamação. Isso leva a um ambiente favorável para a vaso-oclusão e consequentemente ao desenvolvimento de manifestações clínicas como a UM. **Conclusão:** O aumento dos níveis de expressão do miR-221 está relacionado com o desenvolvimento da UM. O miR-126 está mais expresso pela necessidade da regulação de vias inflamatórias desreguladas na AF.

### 31 AVALIAÇÃO DA GERAÇÃO DE TROMBINA E DA RESISTÊNCIA À PROTEÍNA C ATIVADA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Ladeira VS<sup>a,b</sup>, Oliveira MM<sup>a,b</sup>, Ferreira LGR<sup>a</sup>, Júnior WVO<sup>a</sup>, Silva APF<sup>a</sup>, Carvalho MDG<sup>a,c</sup>, Pinheiro MB<sup>a</sup>, Rios DRA<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Centro-Oeste Dona Lindu, São João del-Rei, MG, Brasil

<sup>b</sup> Hemonúcleo Regional de Divinópolis, Fundação Hemominas, Divinópolis, MG, Brasil

<sup>c</sup> Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

**Objetivo:** Avaliar a associação entre geração de trombina e resistência à proteína C ativada (PCa) e doença falciforme (DF), bem como com o uso de hidroxiureia (HU). **Material e métodos:** Estudo transversal feito com 40 pacientes com DF do Hemonúcleo Regional de Divinópolis/MG com idade superior a 12 anos e 40 controles saudáveis pareados por sexo e idade. Os pacientes foram distribuídos em 3 grupos: I ( $n = 17$ ): pacientes usuários de HU; II ( $n = 9$ ): não usuários de HU, mas com indicação de uso; e III ( $n = 14$ ): não usuários de HU sem indicação de uso. Foi feito o teste de geração de trombina (TGT) pelo método CAT<sup>®</sup> (Calibrated Automated Thrombogram<sup>®</sup>) com baixa (Low) e alta (High) concentração de fator tissular (FT). Os parâmetros *lag time*, *time to peak*, *peak*, *endogenous thrombin potential* (ETP) e ETP normalizado [ETP (paciente)/ETP (pool controle)] foram analisados em ambas as condições. A relação normalizada de sensibilidade à PCa (nAPCsr) foi calculada para determinação da resistência adquirida à PCa. A associação foi investigada por meio do teste Kruskal-Wallis. O nível de significância foi  $p < 0,05$ . **Resultados:** Na condição Low FT, o parâmetro *peak* dos grupos I e III e os parâmetros ETP e ETP normalizados dos três grupos de pacientes foram significativamente menores quando comparados ao grupo controle. Na condição High FT, o parâmetro *time to peak* do grupo II, *peak* do grupo III e os parâmetros ETP e ETP normalizado dos três grupos de pacientes foram significativamente menores quando comparados ao grupo controle. Já a nAPCsr foi maior no grupo II quando comparado ao grupo III e ao grupo controle. **Discussão:**

Paradoxalmente, a geração de trombina (GT) foi menor entre os pacientes com DF quando comparados ao grupo controle em ambas as condições avaliadas. Nossos achados foram concordantes com os do estudo de Whelihan et al., que analisaram a GT no sangue total e no plasma e encontraram níveis de GT maiores no grupo de pacientes em relação aos controles, quando usaram amostras de sangue total, e reduzidos quando usaram plasma pobre em plaquetas. Os autores esperavam que a contagem de células (plaquetas, leucócitos e reticulócitos), normalmente mais elevada na DF, ao promover uma exposição excessiva de fosfatidilserina (FS) nas superfícies membranares, levaria a uma deficiência adquirida de proteína S (PS) e aumentaria a GT. Sugeriram então que, acima de determinada concentração, o aumento na quantidade de FS expressa na superfície da hemácia pode ter um efeito dilucional sobre as reações enzimáticas na coagulação, com uma diminuição paradoxal na GT. Pôde-se observar que a nAPCs foi maior no grupo de não usuários de HU, mas com indicação de uso, que seria o clinicamente mais instável, depois no grupo de usuários de HU. No grupo de não usuários de HU e sem indicação de uso, que seria o clinicamente mais estável, corroborou a hipótese de Whelihan et al. de que a via da PCa está alterada na DF devido à deficiência adquirida de PS combinada com níveis elevados de FVIII, o que leva à resistência à PCa. **Conclusão:** O potencial de GT na DF foi menor do que no grupo controle. Embora divergentes à nossa hipótese inicial, encontra respaldo na literatura, que reconhece a ocorrência de dados contraditórios. A DF em si pode levar a resistência à ação da PCa; o uso de HU parece melhorar esse quadro.

### 32 AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE NÍVEIS DE MOLÉCULAS INFLAMATÓRIAS NA OCORRÊNCIA DE ÚLCERA DE PERNAS EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME DO ESTADO DE MINAS GERAIS

Mendes F<sup>a</sup>, Souza VR<sup>a</sup>, Gomes F<sup>b</sup>, Bolina E<sup>b</sup>, Speziali E<sup>c</sup>, Otta DA<sup>c</sup>, Reis JGACD<sup>c</sup>, Filho OA<sup>c</sup>, Carneiro-Proietti AB<sup>a</sup>, Belisário AR<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Fundação Hemominas, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>c</sup> Instituto René Rachou (Fiocruz Minas), Belo Horizonte, MG, Brasil

**Introdução e objetivo:** As úlceras de pernas são relativamente comuns em pacientes com anemia falciforme (AF) e podem ser dolorosas, incapacitantes e difíceis de tratar. O papel de moléculas inflamatórias na fisiopatologia da úlcera de pernas não é completamente entendido. O objetivo deste estudo foi verificar a associação entre moléculas inflamatórias e a ocorrência de úlcera de pernas em pacientes com AF. **Materiais e métodos:** Estudo do tipo transversal feito em participantes adultos com doença falciforme acompanhados no Hemocentro de Belo Horizonte (HBH) da Fundação Hemominas. De junho de 2017 a abril de 2019, os participantes foram recrutados e incluídos em um dos dois grupos: grupo 1 – casos com AF (Hb SS) e presença de pelo menos uma úlcera de pernas no momento da inclusão no estudo; grupo 2 – controles com AF, sem histórico de úlcera de pernas, pareados por sexo e idade aos casos. Os pacientes elegíveis foram entrevistados para levantamento de dados clínico-demográficos e uma amostra de sangue foi coletada por punção venosa. O histórico clínico e laboratorial dos participantes foi revisto por meio de consulta aos prontuários médicos arquivados na Fundação Hemominas. A quantificação do nível de moléculas inflamatórias foi feita com a tecnologia Multiplex xMAP® (kit Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-Plex, Bio-Rad). **Resultados:** A população de estudo consistiu de 86 participantes, 57 (66,3%) do sexo feminino. A média de idade foi 40 ± 10,7 anos. Dos 86 participantes, 30 eram casos com AF e úlcera de pernas e 56 controles com AF e sem úlcera de pernas. Cinquenta e oito participantes (67,4%) faziam uso de hidroxiureia (HU), oito (9,3%) estavam em regime de transfusões crônicas (TC), cinco (5,8%) faziam uso concomitante de HU e TC e 15 (17,4%) não usavam HU ou TC. Não houve diferença significativa entre casos e controles com relação a idade, sexo e modalidade de tratamento. Participantes com úlcera de pernas tiveram níveis significativamente mais elevados de interleucina (IL)-8 e IL-10 ( $p < 0,05$ ) quando comparados com os controles. Não houve diferença significativa entre casos e controles com relação aos níveis de eotaxina, fator de crescimento de fibroblasto, fator estimulador de colônias granulocitárias, fator estimulante de colônias indutor de macrófagos e granulócitos, interferon-gama, IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, proteína quimioatraente de monócitos-1, proteína inflamatória do macrófago 1

alfa, fator de crescimento derivado de plaquetas-bb, RANTES, fator de necrose tumoral-alfa e fator de crescimento do endotélio vascular. **Discussão:** A liberação de citocinas e quimiocinas em resposta a hemólise, disfunção endotelial, estresse oxidativo e outros fenômenos desempenha um papel importante na fisiopatologia de eventos clínicos da AF. Os resultados encontrados corroboram estudos previamente publicados e mostram a associação entre níveis de citocinas ou quimiocinas e manifestações clínicas da AF, como, por exemplo, crise vaso-oclusivas, acidente vascular cerebral e nefropatia falciforme. **Conclusão:** Nossos dados mostraram que os níveis de IL-8 e IL10 podem contribuir para a ocorrência de úlcera de pernas em pacientes com AF, sugerindo que os níveis de moléculas inflamatórias influenciam a fisiopatologia do evento.

### 33 AVALIAÇÃO DE MARCADORES HEMOSTÁTICOS EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME EM USO OU NÃO DE HIDROXIUREIA

Toledo SLO<sup>a</sup>, Oliveira MM<sup>a,b</sup>, Ferreira LGR<sup>a</sup>, Ladeira VS<sup>a,b</sup>, Dusse LS<sup>c</sup>, Carvalho MDG<sup>a,c</sup>, Rios DRA<sup>a</sup>, Pinheiro MB<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Centro-Oeste Dona Lindu, São João del-Rei, MG, Brasil

<sup>b</sup> Hemonúcleo Regional de Divinópolis, Fundação Hemominas, Divinópolis, MG, Brasil

<sup>c</sup> Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

**Objetivos:** A doença falciforme (DF) é um grave problema de saúde pública mundial, com alto impacto na morbimortalidade, caracterizada-se pela herança do gene que sintetiza a hemoglobina (Hb) S. A hidroxiureia (HU) é a terapia farmacológica de maior sucesso com melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Estudos têm reportado distúrbios hemostáticos na DF; destacam-se os níveis plasmáticos alterados do inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e dímero-D (D-Di). Diante disso, a avaliação de marcadores hemostáticos em pacientes com DF em uso ou não de HU torna-se importante na busca de marcadores que auxiliem no melhor entendimento da fisiopatologia da DF, a fim de se aprimorar seu manejo clínico, além da investigação do papel da HU na melhoria do quadro clínico dos pacientes. O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação entre o uso de HU e os marcadores hemostáticos PAI-1 e D-Di em pacientes com DF. **Material e métodos:** Estudo transversal feito com 40 pacientes com DF do Hemonúcleo Regional de Divinópolis/MG com idade superior a 12 anos, em uso ( $n = 16$ ) ou não ( $n = 24$ ) de HU e 40 controles saudáveis pareados por sexo e idade. Os marcadores hemostáticos PAI-1 e D-Di foram determinados por *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (Elisa) e *Sekisui Diagnostics* e *American Diagnostic*, respectivamente. A associação foi investigada por meio dos teste t de Student, de Mann-Whitney, Anova e de Kruskal-Wallis. O nível de significância foi  $p < 0,05$ . O processador estatístico usado foi o SigmaPlot versão 12.0. **Resultados:** Os níveis plasmáticos médios dos marcadores hemostáticos PAI-1 e D-Di foram mais elevados nos pacientes com DF [ $113,64 \pm 24,89$  ng/mL e  $611,07$  (402,82-155,25) ng/mL, respectivamente] do que nos controles [ $65,00 \pm 25,24$  ng/mL e  $74,77$  (49,55-122,65) ng/mL, respectivamente] ( $p < 0,001$  e  $p < 0,001$ ). Entretanto, não houve diferença significativa desses marcadores entre pacientes com DF em uso ou não de HU. **Discussão:** Os níveis plasmáticos do PAI-1 e D-Di nos pacientes foram significativamente mais elevados se comparados aos controles, confirmando, dessa forma, a existência de um distúrbio hemostático que predispõe à hipercoagulabilidade crônica na DF, o que pode favorecer complicações trombóticas. Os pacientes com DF que atendem aos critérios para uso de HU apresentam, *a priori*, um estado clínico mais grave. No entanto, o uso de HU parece não ter tido efeito favorável suficiente para minimizar os distúrbios hemostáticos consequentes à doença, desde que não houve diferença significativa entre usuários e não usuários. Na literatura pesquisada, não foram encontrados estudos que avaliaram os níveis plasmáticos do PAI-1 em pacientes com DF em uso ou não de HU. **Conclusão:** Os pacientes com DF apresentaram um perfil sugestivo de hipofibrinólise e de hipercoagulabilidade em relação aos controles saudáveis. Quanto ao uso de HU, essa droga não foi capaz de modificar favoravelmente as alterações hemostáticas próprias da doença. **Apoio financeiro:** Capes, CNPq e Fapemig.

### 34 AVALIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME EM USO OU NÃO DE HIDROXIUREIA

Toledo SLO<sup>a</sup>, Oliveira MM<sup>a,b</sup>, Ferreira LGR<sup>a</sup>, Silva IVG<sup>a</sup>, Nunes NR<sup>a</sup>, Junior WVO<sup>a</sup>, Carvalho AT<sup>c</sup>, Martins-Filho OA<sup>c</sup>, Rios DRA<sup>a</sup>, Pinheiro MB<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), Campus Centro-Oeste Dona Lindu, São João del-Rei, MG, Brasil

<sup>b</sup> Hemonúcleo Regional de Divinópolis, Fundação Hemominas, Divinópolis, MG, Brasil

<sup>c</sup> Instituto René Rachou (Fiocruz Minas), Belo Horizonte, MG, Brasil

**Objetivos:** A doença falciforme (DF) é um grave problema de saúde pública mundial, com alto impacto na morbimortalidade e caracteriza-se pela herança do gene que sintetiza a hemoglobina (Hb) S. A hidroxiureia (HU) é a terapia farmacológica de maior sucesso com melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Distúrbios inflamatórios, destacam-se os níveis plasmáticos alterados das citocinas, estão presentes na DF. Diante disso, a avaliação de marcadores inflamatórios em pacientes com DF em uso ou não de HU é de extrema importância, tendo em vista que poderá permitir a consolidação de marcadores que auxiliem no melhor entendimento da fisiopatologia da DF, a fim de se aprimorar o seu manejo clínico, além da investigação do papel da HU na melhoria do quadro clínico dos pacientes. O objetivo geral do presente estudo é avaliar a associação entre o uso de HU e os marcadores inflamatórios interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ), IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interferon gama (IFN- $\gamma$ ) de pacientes com DF. **Material e métodos:** Estudo transversal feito com 40 pacientes com DF do Hemonúcleo Regional de Divinópolis/MG com idade superior a 12 anos, em uso (n = 16) ou não (n = 24) de HU e 40 controles saudáveis pareados por sexo e idade. Os marcadores inflamatórios foram determinados por meio de um ensaio multiplex (Luminex). **Resultados:** Os níveis plasmáticos médios da IL-8 e das razões das citocinas IL-8/IL4 e IL-8/IL-10 foram maiores nos pacientes com DF do que nos controles. Os pacientes com DF em uso de HU apresentaram níveis plasmáticos médios menores de TNF- $\alpha$ , IL-6/IL-4; IL-8/IL-4; TNF- $\alpha$ /IL-4 e IL-6/IL-10 se comparados aos que não usam. **Discussão:** Os elevados níveis plasmáticos médios da IL-8 nos pacientes com DF corroboram estudos prévios, os quais consideram essa citocina como um marcador de risco para a ocorrência de crises vaso-occlusivas, manifestações clínicas essas muito recorrentes nessa anomalia. Os níveis plasmáticos médios do TNF- $\alpha$  foram significativamente menores nos pacientes com DF em uso de HU do que nos não usuários, concordando com estudos prévios que não somente relatam a existência de níveis circulantes elevados do TNF- $\alpha$  na DF, mas também descrevem as propriedades anti-inflamatórias da HU, originadas tanto da inibição da polimerização da Hb S quanto de efeitos anti-inflamatórios diretos. Em conjunto, as razões das citocinas evidenciam que os pacientes com DF têm uma complexa fisiopatologia vascular, a qual se associa à ativação da coagulação e inflamação, além de destacarem que o uso de HU parece melhorar o perfil inflamatório, tendo em vista o balanço anti-inflamatório das citocinas. **Conclusão:** Os pacientes com DF apresentaram um estado inflamatório, evidenciado pelo aumento dos níveis plasmáticos médios da IL-8, IL-8/IL4 e IL-8/IL-10. O uso de HU melhorou o estado inflamatório dos pacientes, tendo em vista a redução dos níveis do TNF- $\alpha$ , IL-6/IL-4; IL-8/IL-4; TNF- $\alpha$ /IL-4; IL-6/IL-10 e TNF- $\alpha$ /IL-10.

### 35 AVALIAÇÃO DE NOVOS PROTÓTIPOS COMO POSSÍVEIS FÁRMACOS PARA A DOENÇA FALCIFORME

Reis EM, Chagas AP, Costa LP, Miranda-Alves L, Junior CB

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

**Introdução e objetivos:** A anemia falciforme é uma doença hematológica hereditária monogênica. É a mais comum no Brasil, onde nascem cerca de 3.500 crianças por ano com a doença (Felix et al., 2010), que é caracterizada pela substituição de adenina por timina, codifica valina ao invés de ácido glutâmico, na posição 6 da cadeia da  $\beta$ -globina. Em situação de desoxigenação, que é também controlada pelos níveis de 2,3 bisfosfoglicerato (2,3-BPG) intraeritrocitário, a hemoglobina S (HbS) se polimeriza e a célula toma formato de foice (Eaton & Hofrichter, 1990/Zhang et al., 2011). No Brasil, apenas é libe-

rado pela Vigilância Sanitária o uso da hidroxiureia (HU) como terapia farmacológica. Existe dessa forma, a necessidade de novas terapias para a doença falciforme. Portanto, o objetivo deste trabalho é testar quatro substâncias sintetizadas por colaboradores da Universidade Federal Fluminense como potenciais protótipos antifalcêmicos. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética com CAAE de número 88140418.5.0000.5699. **Material e métodos:** Com eritrócitos de pacientes falciformes foram feitos ensaios de reversão do afoiçamento nos quais, após a adição do metabissulfato de sódio (MB), que retira o oxigênio da HbS e induz o afoiçamento, as células normais e falcêmicas foram contadas em microscópio; e inibição da polimerização, na qual as substâncias são adicionadas e em seguida o MB, para observar a polimerização da HbS espectrofotometricamente. **Resultados:** Ambos os ensaios foram conduzidos na presença de HU ou dos quatro protótipos, nos quais verificou-se que a HU a 65,7 mM reverte o afoiçamento em 30%, enquanto o protótipo 1 (330 mM) reduz em 24,66%, é cerca de 20 vezes mais potente do que a HU neste ensaio. Quanto à polimerização da HbS, HU 6,57 mM reverteu em torno de 40% a polimerização, enquanto todos os protótipos inibem em cerca de 80% a polimerização a 50 mM. Foi avaliada também a deformabilidade de eritrócitos de pacientes saudáveis frente as substâncias com o ensaio de fragilidade osmótica, que mostrou um aumento na deformabilidade com os protótipos 1 e 2, mas não 3 e 4 (todos a 330 mM) em situação de estresse osmótico (aumento em torno de 20%). Os níveis de 2,3-BPG também foram avaliados em eritrócitos de pacientes saudáveis, mostrando que os quatro protótipos modulam de forma dose-dependente a produção do metabólito, característico de ação hormonal em sistemas com mais de um receptor, que produz curva uma monótona. **Conclusão:** Esses resultados indicam que as quatro substâncias têm potencial como protótipos candidatos a fármaco para a doença falciforme com um possível mecanismo de ação via receptores de superfície.

### 36 AVALIAÇÃO DO USO DE HIDROXIUREIA EM PACIENTES PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIA SC

Pereira GC<sup>a,b</sup>, Costa VEF<sup>a,b</sup>, Santiago LMM<sup>a,b</sup>, Morais ALL<sup>a,b</sup>, Santos FLS<sup>a,b</sup>, Santis GC<sup>a,b</sup>, Silva-Pinto AC<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>b</sup> Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

**Introdução:** A hemoglobinopatia SC (HbSC) é uma anemia hereditária caracterizada por hemólise crônica e fenômenos vaso-occlusivos, associados à hiperviscosidade sanguínea por alterações reológicas dos eritrócitos secundárias à desidratação e redução do volume corpuscular médio (VCM). **Objetivo:** Avaliar o uso de hidroxiureia (HU) em pacientes portadores de HbSC e analisar seu efeito no controle clínico e nas variáveis laboratoriais. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de coorte de 88 pacientes adultos portadores de HbSC em seguimento em um serviço de hemoterapia de referência. **Resultados:** Seis casos foram excluídos por falta de dados; restaram 82 pacientes, 47 homens (57%) e 35 mulheres (43%), com mediana de 36 anos (18-73). As principais complicações agudas e crônicas identificadas foram: 40% crises vaso-occlusivas (CVO) de repetição, 22% retinopatia, 19% colelitíase, 18% história de síndrome torácica aguda e 17% necrose óssea avascular. Presença de autoesplenectomia em 23%, baço de tamanho normal em 47% e esplenomegalia em 30%, com plaquetopenia por hiperesplenismo em 20% desses casos. Em relação à terapia, 45% dos pacientes faziam suplementação exclusiva de ácido fólico, 12% faziam sangria regularmente, 2% estavam em regime de transfusão crônica e 41% tinham indicação de HU, porém somente 50% desse grupo (17 pacientes) fizeram uso da medicação por pelo menos um ano. Os principais motivos para não adesão foram recusa do paciente e desejo de gestação. As indicações de HU foram CVO de repetição (62%) ou histórico de síndrome torácica aguda (38%). Comparando o grupo de pacientes em tratamento conservador ou sangria com o grupo com indicação de HU antes do tratamento, não houve diferença em relação à média do hematócrito (33 x 34%; p = 0,42), VCM (81 x 80; p = 0,56), contagem de reticulócitos (210 x 171 mil/mm<sup>3</sup>; p = 0,09), desidrogenase láctica (493 x 482 U/L; p = 0,71) ou bilirrubina indireta (1,23 x 1,03 mg/dL; p = 0,30). Após 1 ano de tratamento com HU, todos

os pacientes evoluíram com melhoria clínica e apresentaram elevação significativa da hemoglobina fetal (HbF) (2,1% x 4,1%), com aumento médio de 2% (IC95% 0,26-3,7;  $p = 0,027$ ) em relação ao basal. Também foi observado aumento significativo do VCM (80 x 99), com aumento médio de 19 (IC95% 13,3-25,39;  $p = 0,001$ ); e diminuição da contagem de plaquetas (342 x 260 mil/mm<sup>3</sup>), com redução média de 82 mil/mm<sup>3</sup> (IC95% 21-143;  $p = 0,01$ ), o que levou à intolerância ao tratamento em pacientes com hiperesplenismo. Outros parâmetros não sofreram alteração significativa, incluindo Hb/Ht ( $p = 0,33$ ), glóbulos brancos ( $p = 0,22$ ), contagem de reticulócitos ( $p = 0,20$ ), desidrogenase láctica ( $p = 0,054$ ) e bilirrubina indireta ( $p = 0,202$ ). A dose inicial mediana de HU foi 15 mg/kg e a dose máxima tolerada, 22 mg/kg. Os principais efeitos adversos foram mielotoxicidade e sintomas gastrointestinais. **Discussão:** Não houve associação entre necessidade de tratamento com HU e hematócrito, VCM ou hemólise basal. O aumento de HbF foi discreto e não justifica a melhoria clínica. Provas de hemólise não melhoraram com a terapia. **Conclusão:** A HbSC é uma doença heterogênea e o uso de HU em casos selecionados tem benefício contra complicações agudas e crônicas, com efeito terapêutico possivelmente associado ao aumento do VCM e modificação das propriedades reológicas dos eritrócitos, permite maior deformabilidade e reduz a polimerização da HbS.

### 37 AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA ANGIOTENSINA EM ERITRÓCITOS DE PACIENTES NORMAIS E FALCIFORMES

Nobre CCG, Reis EM, Chagas AP, Costa LP, Alves LM, Berto-Júnior C

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

**Introdução e objetivos:** A anemia falciforme é uma anemia hereditária que ocorre devido a uma mutação no gene da beta-globina, causa uma substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina na cadeia  $\beta$ , leva à formação de hemoglobina S (HbS). A HbS quando desoxigenada polimeriza, assume a célula uma forma alongada e rígida, conhecida como forma de foice. Saraiva et al. (2011) demonstraram a presença de receptores de angiotensina na membrana eritrocitária, porém não se sabe o papel desses receptores na fisiologia eritroide. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da Ang II tanto em eritrócitos saudáveis como nos falciformes. **Material e métodos:** Para tal, foram feitos dois métodos para avaliar se a Ang II (concentrações  $10^{-12}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-6}$ ) é capaz de modular a deformabilidade de células saudáveis e influenciar o afoiçamento de células falciformes: teste de fragilidade osmótica (OFT) e teste de inibição da polimerização (PDF). No OFT, os eritrócitos de pacientes normais foram submetidos a concentrações crescentes de cloreto de sódio (0,1 a 0,9%) para avaliar a porcentagem de hemólise e a leitura feita em espectrofotômetro a 540 nm ( $n = 7$ ). No PDF, os eritrócitos dos pacientes com doença falciforme foram tratados com Ang II (concentrações  $10^{-12}$ ,  $10^{-10}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-6}$ ) e adicionado metabissulfato de sódio (2%). A placa foi lida, imediatamente, a 700 nm de absorvância ( $n = 2$ ) e a cada 1 minutos durante 30 minutos. Foram feitas Anova e análise pós-Tukey para estatística. O projeto está cadastrado sob o número CAAE 88140418.5.0000.5699 e com parecer substanciado de número 2.889.952. **Resultados:** A Ang II  $10^{-12}$  demonstrou resultados estatisticamente significativos de proteção contra hemólise na concentração de estresse osmótico (0,4%), bem como em 0,6 e 0,9% de NaCl. A Ang II  $10^{-10}$  demonstrou proteção nas concentrações de 0,4, 0,6 e 0,9%, como também em 0,8% de NaCl. Ang II  $10^{-8}$  mostrou forte proteção contra hemólise em 0,4% de NaCl e, em menor grau, em 0,7, 0,8 e 0,9%. Ang II  $10^{-6}$  apresentou maior proteção em situações de estresse osmótico, 0,3 e 0,4% de NaCl, como também em 0,7, 0,8 e 0,9%. Através do PDF, foi observado um efeito dose-dependente ao comparar as concentrações de Ang II ao controle, com inibição da polimerização em todas as concentrações em torno de 20%. Após a regressão não linear da taxa de polimerização, foi verificado que as duas menores concentrações de Ang II ( $10^{-12}$ ,  $10^{-10}$ ) apresentam curva bifásica de inibição, enquanto as maiores concentrações ( $10^{-8}$ ,  $10^{-6}$ ) se mantêm constantes após dez minutos, similar à hidroxíureia (padrão positivo). **Conclusão:** Em situações de estresse osmótico e em situações próximas à concentração fisiológica de NaCl (0,9%), a Ang II apresentou efeito protetor contra hemólise. Houve uma diminuição na polimerização da hemoglobina S dos eritrócitos falciformes quando submetidos a diferentes concentrações de Ang II.

### 38 AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS DE HEME TOTAL NO SORO E SUA CORRELAÇÃO COM MARCADORES CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE GRAVIDADE NA DOENÇA FALCIFORME

Cardoso EC<sup>a</sup>, Garcia NP<sup>a</sup>, Neto PVS<sup>a</sup>, Hounkpe BW<sup>b</sup>, Chenou F<sup>b</sup>, Albuquerque CX<sup>a</sup>, Cesar P<sup>a</sup>, Malheiro A<sup>a</sup>, Paula EV<sup>a,b</sup>, Fraiji NA<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

<sup>b</sup> Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

**Introdução:** A doença falciforme (DF) é associada a aumento nos níveis de heme circulante, que em sua forma extracelular (livre) contribui para a ativação da imunidade inata e da homeostasia, exerce um papel relevante na fisiopatologia dessa doença. Em modelos animais, o heme livre foi capaz de desencadear hipercoagulabilidade e processos semelhantes às crises vaso-oclusivas. No entanto, há poucos estudos que exploram essa associação em pacientes. **Material e métodos:** Avaliamos os níveis de heme total no soro de pacientes com DF no momento da admissão por crises agudas (Ag) e no momento de convalescença. O heme foi dosado no soro por método colorimétrico e os dímeros D (DD) no plasma por método imunoturbidimétrico. Parâmetros hematológicos e características clínicas foram obtidos dos prontuários. Dados de duas coortes independentes, de pacientes com DF em estado estacionário (EE) e de voluntários saudáveis (VS), da mesma região geográfica, foram usados nas análises. **Resultados:** Foram incluídas 28 internações por crises agudas em 25 pacientes. Os níveis de heme total e DD encontraram-se aumentados em pacientes com DF quando comparados a VS, mas apenas no caso dos DD observamos diferenças entre as amostras das CAG e EE. Não observamos variações significativas entre o momento da admissão e da alta (convalescença). Os níveis de heme total em qualquer um desses momentos não se associaram a marcadores de gravidade das CAG, tais como duração da internação, evolução para síndrome torácica aguda, ou ainda em relação a um escore de gravidade basal da DF. Correlações fracas a moderadas foram observadas entre os níveis de heme total e marcadores de hemólise, mas não em relação a DD ou a parâmetros hematológicos de inflamação (plaquetas, neutrófilos e monócitos). **Conclusão:** Durante as crises agudas da DF, a flutuação dos níveis de heme total no soro é heterogênea e não se associa com marcadores clínicos e laboratoriais de gravidade da DF. Esses resultados reforçam a necessidade de desenvolvimento de métodos capazes de medir o heme livre em amostras biológicas como soro e plasma, de modo que a hipótese sobre o papel do heme na fisiopatologia da DF possa ser adequadamente testada em humanos.

### 39 AVALIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS DO GENE BCL11A E DOS GENES DE REPARO DE FITA DUPLA DO DNA, ATM E ATR, EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Cavalcante IR<sup>a</sup>, Moura ATG<sup>a</sup>, Filho TPA<sup>a</sup>, Garcia YDO<sup>a</sup>, Duarte FB<sup>a</sup>, Machado CMG<sup>a</sup>, Machado RPG<sup>b</sup>, Duarte BA<sup>a</sup>, Duarte JVA<sup>a</sup>, Lemes RPG<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

**Introdução:** A anemia falciforme (AF) é uma doença hematológica causada por uma mutação ocasional no gene da  $\beta$ -globina que resulta em uma hemoglobina S (HbS) anormal em homozigose. A AF é caracterizada por um processo inflamatório crônico que tem sido associado à instabilidade genética e funciona como um fator de risco para o desenvolvimento de alterações genéticas. Essa instabilidade pode surgir a partir de uma resistência à apoptose mediada por hipóxia e/ou através do comprometimento dos mecanismos de reparo do DNA, leva ao aumento das taxas de mutagênese. Desse modo, duas proteínas quinases, a ataxia telangiectasia mutada (ATM) e a ataxia telangiectasia Rad3 relacionada (ATR), exercem um importante papel, uma vez que participam do mecanismo de reparo do dano de dupla fita do DNA. O principal tratamento na AF é a hidroxíureia (HU), que aumenta a concentração de hemoglobina fetal (HbF), um modulador clínico da doença. Um importante gene associado à expressão de HbF é o BCL11A, cujos polimorfismos estão associados às variações nas concentrações de HbF, podendo minimizar os eventos clínicos associados

à doença. **Objetivo:** Avaliar os polimorfismos dos genes BCL11A e dos genes de reparo de fita dupla (ATM e ATR) e associá-los a dados laboratoriais e clínicos de pacientes com AF. **Material e métodos:** Estudo transversal, analítico, com 125 pacientes com diagnóstico clínico e molecular de AF, com e sem uso de HU e em estado basal. As análises estatísticas foram feitas com o software SPSS v.20; foi considerada significativa  $p < 0,05$ . **Resultados:** A média de idade foi de 33 anos, a maioria do sexo feminino. Na análise do polimorfismo do gene BCL11A, a rs7557939, observou-se uma diminuição da HbF ( $p = 0,0038$ ), VCM ( $p < 0,001$ ) e HCM ( $p = 0,030$ ) nos pacientes com genótipo A/A. A análise de covariância revelou uma associação entre a HbF, o VCM e o HCM e o tratamento com HU ( $p < 0,05$ ). A análise univariada demonstrou uma associação com a presença de úlcera de MMI, e a análise de regressão nominal multivariada mostrou que pacientes com o genótipo A/G apresentavam menor chance de ter úlcera ( $p = 0,037$ ) e que o genótipo A/A se correlacionou com o aumento da chance de desenvolverem crises algicas ( $p < 0,001$ ). Na análise da rs4671393, verificou-se que os pacientes com o genótipo A/A apresentaram maior número de leucócitos ( $p = 0,019$ ) e plaquetas ( $p = 0,027$ ). A análise na rs1186868 não demonstrou influência sobre os parâmetros analisados. Quanto às análises dos polimorfismos dos genes de reparo do DNA, o polimorfismo genético rs228593 do gene ATM revelou uma diminuição dos níveis de HbS ( $p = 0,023$ ) e do número de plaquetas ( $p = 0,018$ ) nos pacientes que apresentaram o genótipo G/A e A/A. Em contraste, foi encontrado um aumento da HbF ( $p = 0,010$ ) nesses mesmo pacientes. A análise do polimorfismo rs229032 do gene ATR não apresentou associação com os parâmetros laboratoriais e clínicos. **Discussão:** A associação de moduladores genéticos (BCL11A e ATM) demonstrou ser importante marcador biológico da AF, como é o caso da HbF. A HbF é a responsável por inibir a polimerização da HbS, um dos principais eventos da fisiopatologia da doença. Até o presente momento, não existem relatos da função do gene ATM em pacientes com AF. **Conclusão:** Podemos inferir que tanto o polimorfismo do gene BCL11A quanto o polimorfismo do gene ATM apresentaram influência como moduladores clínicos e laboratoriais na AF.

#### 40 B-TALASSEMIA: RELATO DE CASO CLÍNICO EM PACIENTE JOVEM NO AMBULATÓRIO DO HEMOCENTRO COORDENADOR DE SERGIPE

Teles WS, Pádua PD, Jesus JGR, Santos RDL, Santos DL, Posener EC, Silva APBP, Santana JVF

Centro de Hemoterapia de Sergipe (Hemose), Aracaju, SE, Brasil

**Introdução:** As talassemias  $\alpha$  e  $\beta$  têm como característica a deficiência na síntese de cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ , respectivamente. A diminuição da síntese de uma cadeia da hemoglobina acarreta a diminuição de hemoglobina intracelular, hipocromia (diminuição da coloração eritrócitos). Devido a essa carência, as cadeias  $\beta$ , que estão livres, agregam-se sem solubilidade no interior do eritroblasto, geram destruição prematura deles na fase de maturação no interior da medula óssea, assim como a destruição dos eritrócitos maduros no baço. **Objetivo:** Expor um caso de  $\alpha$ -talassemia e enfatizar os aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e de tratamento. **Material e métodos:** Estudo de caráter exploratório transversal por meio da análise do prontuário e resultados de exames. **Resultados:** Paciente do gênero feminino, 10 anos, cor parda, foi atendida pela primeira vez nesse ambulatório quando tinha 3 anos. Apresentava hemoglobina (Hb) de 9,9 g/dL (valores de referência 12,0 a 16,0 g/dL), volume corpuscular médio (VCM) 59 fL (valores de referência 80,0 a 100,0 fL), eletroforese de Hb feita por método de cromatografia líquida de alta performance (HPLC), com resultado A1: 90,08% (valor de referência superior a 95%), Fetal: 3,8% (valor de referência inferior a 2%), A2: 5,4% (valor de referência de 1,5% a 3,7%). Em 2012, a mãe e o irmão foram diagnosticados também com  $\alpha$ -talassemia. Em 2013, retornou para consulta e apresentou poucas queixas inespecíficas (anemia, fraqueza e falta de ar), Hb de 9,8 g/dL, VCM: 6,6 fL. Em 2015, sem intercorrências em uso de sulfato ferroso, apresentava Hb de 11,3 g/dL, VCM: 61 fL. Foi feito o exame de ferro sérico através do método colorimétrico com resultado de 64  $\mu$ g/dL (valor de referência  $< 60 \mu$ g/dL). Em 2017, continuava a usar sulfato ferroso com Hb de 12,7 g/dL. Em 2018 continuava com uso de ferro oral, apresentava peso de 27 kg e estatura de 138 cm. **Discussão:** A talassemia se dá através de uma herança genética caracterizada por autossômica recessiva, que vai de encontro aos dados encontrados no

caso clínico da mãe. Destacamos neste estudo que os educadores de saúde não estão adequadamente preparados para orientar os pacientes portadores de doenças genéticas autossômicas, devido à escassez ou inexistência de aconselhamento genético em banco de sangue. **Conclusão:** O presente trabalho foi de importância fundamental para o conhecimento necessário acerca dos sinais e sintomas, para podermos prestar uma assistência melhor com qualidade e segurança, a fim de obter maior interação profissional-paciente.

#### 41 CHANGES IN GENE EXPRESSION IN RESPONSE TO RED BLOOD CELL TRANSFUSIONS IN CHRONICALLY-TRANSFUSED SICKLE CELL DISEASE PATIENTS

Kelly S<sup>a,b</sup>, Dinardo CL<sup>c,d</sup>, Deng X<sup>a</sup>, Belisario A<sup>e</sup>, Sabino E<sup>d</sup>, Flor-Park MV<sup>f</sup>, Carneiro-Proietti AB<sup>g</sup>, Loureiro P<sup>g</sup>, Maximo C<sup>h</sup>, Custer B<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Vitalant Research Institute, San Francisco, United States

<sup>b</sup> UCSF Benioff Children's Hospital Oakland, Oakland, United States

<sup>c</sup> Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

<sup>d</sup> Instituto de Medicina Tropical, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>e</sup> Fundação HEMOMINAS, Belo Horizonte, MG, Brazil

<sup>f</sup> Instituto da Criança (ICR), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>g</sup> Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brazil

<sup>h</sup> Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

**Background/Case studies:** Chronic transfusion therapy (CTT) is an integral component of sickle cell disease (SCD) management to prevent stroke and other severe complications of the disease. Red blood cell (RBC) transfusion improves oxygen carrying capacity, anemia and rheology, but mechanisms by which RBCs provide benefit in SCD are incompletely understood. **Study design/Methods:** Whole blood gene expression in response to transfusion was measured to determine the impact of RBCs on SCD pathophysiology. SCD patients treated with CTT and non-transfused controls were enrolled at 5 participating sites in Brazil. Tempus™ tubes for RNA stabilization were collected immediately pre- (time 0), post- (time 1) and 7 days (time 2) post-RBCs in CTT patients and days 0 (time 0) and 7 (time 2) in controls. Total RNA was extracted from whole blood, globin and rRNA transcripts were depleted then RNA sequencing libraries were prepared. Mean fold changes (FCs) in expression were calculated comparing times 0 and 1 (FC 1), and 0 and 2 (FC 2) for each gene. Generalized estimating equation models (GEE) and linear mixed-effect models (LME) with time as an independent variable and gene expression as a dependent variable were used to calculate p values. False discovery rate (FDR) was calculated by adjusting the p values from both models using Benjamini-Hochberg procedures. Genes with FC1 or FC2  $> 1.5$  and FDR  $< 0.05$  for both statistical models were considered differentially expressed genes (DEGs). **Results/Findings:** There were 41 CTT participants included in the analysis with 41, 38, and 19 samples at times 0, 1, and 2, respectively. Twenty non-transfused controls with 20 samples at both times 0 and 2 were analyzed. A total of 377 DEGs were identified in response to RBCs in the CTT group. No DEGs were identified in the non-transfused controls. Selected DEGs of interest and the respective FC1/FC2 were: 1) Immune/Inflammatory response pathway: CEBPD (1.1/1.6), CMTM2 (1.1/1.6), CMTM4 (1.1/1.6), IL1A (1.1/4.8), IL23A (1.2/1.6), LTB4R (1.1/1.5), HHLA2 (1.4/2.6), QPCT (1.1/1.6), TRAJ53 (1.6/3), TRAV8-2 (1.4/2.4) and TRBV10-3 (1.2/1.9); 2) Neuronal Differentiation/Neuron-Specific Proteins pathway: APBA2 (1.2/1.6), CEND1 (1.3/1.8), GEMIN2 (1.1/1.5), GEMIN6 (1.1/1.5), HOMER1 (1/1.6), HPCAL4 (1.3/1.8), NR6A1 (1.1/1.6) and TTLL1 (1.1/1.6); 3) Hematopoiesis pathway: AATK (1.1/1.7), FLT3 (1.1/1.9), KIF27 (1.1/1.6) and SNAI3 (1/1.7); 4) Oxidative Stress pathway: GSTA4 (1.4/2), DHRS7 (1/1.5) and NDUFA4 (1/1.6); 5) Coagulation pathway: P2RY12 (1.1/1.6); and 6) Angiogenesis pathway: ANGPT1 (1.1/1.7). **Conclusion:** Significant changes in expression of genes in pathophysiologic pathways important in SCD such as inflammation, immune response, neuronal differentiation, angiogenesis, oxidative stress and coagulation were evident in transfused patients, shedding light on the pathways that may lead to clinical benefit from use of RBCs as part of CTT.

#### 42 CLÍNICAS HETEROGÊNEAS ENTRE IRMÃOS GERMANOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME PROCEDENTES DE ATALAIA DO NORTE-AM

Albuquerque CCMEX<sup>a</sup>, Gonçalves MS<sup>b</sup>, Neto JPM<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

<sup>b</sup> Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

**Introdução:** A anemia falciforme (AF) leva ao seu portador manifestações multissistêmicas diferentes com elevada morbidade e mortalidade. É caracterizada principalmente pela vaso-oclusão, anemia hemolítica e vasculopatia. **Objetivo:** Relatar um caso de irmãos portadores da AF com comportamento clínico distinto. **Métodos:** Descrever a clínica de dois irmãos, cor parda, procedentes da cidade de Atalaia do Norte, interior do Amazonas, atendidos e acompanhados pela Fundação Hemoam. **Resultados:** Paciente de 19 anos, diagnosticado aos 5 anos, apresentou-se com poucos sintomas, sem internações hospitalares nem necessidade transfusional e com desenvolvimento ponderoestatural normal. Iniciou hidroxiureia aos 12 anos e se mantém estável e com comorbidades leves, necessitava apenas de analgesias esporádicas. Seu último perfil de hemoglobina apresentou concentração de 16,7% para HbFetal. Paciente de 17 anos, diagnosticado aos 4 anos, evoluiu com sintomatologia exuberante, apresentava média de 8 crises dolorosas/ano, principalmente em membros inferiores, com várias internações hospitalares e intercorrências infecciosas. Apresentou esplenomegalia e sequestro esplênico, o que resultou em esplenectomia 1 ano após seu diagnóstico (tinha 5 anos). Iniciou uso de hidroxiureia aos 10 anos. Todavia, ainda se apresenta com intensa sintomatologia, colelitíase e colecistectomia aos 15 anos e grave necrose asséptica de cabeça do fêmur, acarretando acompanhamento mensal com ortopedista, porém ainda sem procedimento cirúrgico. Seu último perfil de hemoglobina apresentou concentração de 7,10% para HbFetal. **Conclusão:** Continuamos a abordar genes candidatos para sequenciamento na tentativa de identificar possíveis variantes genéticas existentes na família para associar a diferentes complicações fenotípicas relacionadas à AF concomitantemente com investigação de possíveis preditores hematológicos, bioquímicos, imunológicos e ambientais que influenciam nessa diversidade.

#### 43 COLESTASE INTRA-HEPÁTICA COMO COMPLICAÇÃO DA DENGUE EM PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME: RELATOS DE CASO

Costa ALC, Almeida PV, Zago LBR, Oliveira LR, Soares RAM, Pardi VAS, Soares-Silva S

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

**Introdução e objetivos:** Pessoas com doença falciforme podem ter alterações hepáticas principalmente na anemia falciforme e em menor frequência em indivíduos com hemoglobinopatia SC ou Sβtalassemia. A dengue é uma doença febril aguda, e um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Pessoas com doença falciforme podem se infectar e ocasionar um quadro de maior gravidade. Este trabalho visa relatar o caso de duas pacientes com doença falciforme que desenvolveram complicação rara após quadro de dengue grave. **Relatos de caso:** 1º: Paciente com 16 anos, com diagnóstico de Sβtalassemia, apresentava febre precedida por mialgia difusa, cefaleia e dor retro-orbitária e plaquetopenia. Após quatro dias, chegou ao nosso serviço com dor abdominal e vômitos incoercíveis, feito diagnóstico de dengue grupo C, confirmado através de teste sorológico. Estava hemodinamicamente estável, fígado a 1 cm do rebordo costal direito e espaço de Traube preenchido. Iniciado suporte hemoterápico. No segundo dia, fígado e baço a 6 cm dos respectivos rebordos costais e pioria da anemia. Presença de alteração de enzimas hepáticas e caniculares, exames da hemostasia alterados e insuficiência renal. Após dois dias, anúria, acidose metabólica e insuficiência respiratória, mesmo com suporte dialítico, hemoterápico e clínico; evoluiu para óbito. 2º: Paciente com 24 anos, portadora de anemia falciforme admitida com quadro de mialgia e artralgia difusa, dor retro-ocular, náuseas, vômitos e pico febril a um dia. Foi iniciada diminuição da hemoglobina S. Evoluiu em dois dias com queda do estado geral, sonolência, hipo-

rexia e dor em hipocôndrio direito de forte intensidade. Fígado palpável a 6 cm do rebordo costal direito. Diminuição da hemoglobina basal, aumento de transaminases e alteração dos exames de hemostasia, função renal normal. Feito sorologia para dengue, positiva. Admitida em unidade de terapia intensiva com sintomas de dispneia e queda da saturação periférica de oxigênio, com necessidade de oxigênio suplementar e ventilação não invasiva. Manteve estabilidade hemodinâmica, não houve exteriorização de sangramentos, não apresentou alteração do nível de consciência. Evoluiu com melhora clínica progressiva, teve alta hospitalar após 17 dias de internação. **Discussão:** A colestase intra-hepática é decorrente da falcização sinusoidal com consequente isquemia e hipóxia tecidual e laboratorialmente caracteriza-se pelo aumento de bilirrubina conjugada e enzimas hepáticas. Pode ser desencadeada por processos infecciosos, inclusive virais. As pacientes em questão apresentaram quadro clínico e sorológico compatível com dengue e evoluíram com complicações graves. Ambas receberam transfusões sanguíneas na tentativa de reduzir a hemoglobina S (entre 20% a 30%). Apesar da elevada gravidade da dengue em pacientes com doença falciforme, principalmente quando ocorre a colestase, a evolução desfavorável do caso 1 pode estar relacionada ao tempo entre o início dos sintomas e o atendimento em serviço de especializado. **Conclusão:** Pacientes com doença falciforme devem ser avaliados cuidadosamente em período de epidemias virais, visto que essas podem levar a colestase intra-hepática, uma complicação com elevada mortalidade, deve ser abordada precocemente com a finalidade de reduzir a falcização intra-hepática através da redução da hemoglobina S.

#### 44 COLESTASE INTRA-HEPÁTICA COMPLICADA POR SEPSE EM PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME: RELATO DE CASO

Ghelfond GII, Coelho JM, Maio KT, Nogueira FM, Cardoso ACA, Sukanuma LM, Fonseca GHH, Rocha V, Gualandro SFM

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

**Relato de caso:** Paciente masculino, 32 anos, portador de anemia falciforme, em uso regular de hidroxiureia, foi admitido em outro serviço com queixa de icterícia, febre, calafrio, colúria e dor em hipocôndrio direito, sem evidências de cálculos em vias biliares em exames de imagem. Recebeu transfusões, antibioticoterapia e teve alta em melhora, em uso de ursacol. Devido a nova pioria, internado em nosso serviço para investigação de síndrome colestática. Exames laboratoriais na admissão: bilirrubina total (BT) 18,32 mg/dL, bilirrubina direta (BD) 13,02 mg/dL, Hb 9,3 g/dL, hematócrito 25,6%, leucócitos 9.510/μL, plaquetas 256.000/μL, reticulócitos corrigidos 8,49%, alanina aminotransferase (ALT) 65 U/L, aspartato aminotransferase (AST) 198 U/L, fosfatase alcalina 311 U/L, gama-glutamyltransferase (gama-GT) 155 U/L, creatinina (Cr) 0,52, ureia (U) 19, desidrogenase láctica (DHL) 879 U/L, proteína C reativa (PCR) 31,6, tempo de protrombina 18,2s, razão normalizada internacional (RNI) 1,39, tempo parcial de tromboplastina (TTPa) 37,1s, sorologias de HIV e hepatites negativas. Já apresentava aumento de BD desde 2014. Ultrassom de abdome sem obstruções de vias biliares; à colangiografia magnética, hepatopatia relacionada à doença falciforme (falcização intrasinusoidal). Tendo em vista ausência de obstrução, aumento importante de BT à custa de BD e aumento moderado de AST/ALT, suspeitou-se de colestase intra-hepática da doença falciforme (CIDF). Iniciada eritrocitoaférese com alvo de HbS < 30%. A despeito do tratamento, apresentava ascensão de enzimas caniculares e sinais de disfunção hepática. Devido à presença de anticorpo antimúsculo liso 1/160 (padrão vascular, tubular, glomerular), iniciada empiricamente prednisona 20 mg/dia por hipótese de hepatite autoimune. Evoluiu com artrite séptica em joelho esquerdo. Internado para antibioticoterapia, apresentou pioria clínica e laboratorial, com insuficiência hepática aguda MELD 35 no D3 (INR 2,29, BT 34 mg/dL, creatinina 1,87 mg/dL) e necessidade de unidade de terapia intensiva. Biópsia hepática não feita pelas condições clínicas. Colocado em fila de transplante hepático. Submetido a desbridamento do joelho e antibiótico ajustado para hemoculturas (*Staphylococcus aureus* [D1]; *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos [D16]), porém evoluiu com choque refratário e óbito no D24. **Discussão:** As complicações hepáticas da doen-

ça falciforme são muito heterogêneas, o que torna o diagnóstico diferencial desafiador. A CHIF, embora rara, apresenta alta mortalidade; resulta de isquemia hepática pela obstrução sinusoidal por hemácias falcizadas, balonização de hepatócitos e colestase intracanalicular por pressão; caracteriza-se por dor abdominal, hepatomegalia aguda, aumento importante de bilirrubina direta, aumento moderado de transaminases e coagulopatia. Nos casos mais graves, são comuns insuficiência renal e óbito por sepse. Apesar da ausência de biópsia hepática, o presente caso assemelha-se muito ao esperado na CÍDF. É mandatório excluir hepatite viral, coledocolitíase e colangite. Transfusão de troca com o intuito de reduzir os níveis de HbS < 30% é a única intervenção efetiva no manejo dessa condição e deve ser iniciada precocemente nos quadros agudos, embora na CHIF crônica seu papel não seja bem estabelecido. O transplante hepático para CHIF foi pouco estudado. **Conclusão:** A melhoria no manejo da doença falciforme resultou em maior sobrevida desses pacientes e cenários clínicos considerados raros como a CHIF têm se tornado mais comuns. Dada a elevada mortalidade, são imperativos diagnóstico e tratamento precoce.

#### 45 COMPARAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS GENOTÍPICA E ALÉLICA DO POLIMORFISMO RS3800231 NO GENE FOXO3 ENTRE BETA HEMOGLOBINOPATIAS

Torres FF<sup>a</sup>, Bernardo VS<sup>a</sup>, Ishizava MM<sup>a</sup>, Zucão ACA<sup>a</sup>, Silva DGH<sup>a</sup>, Estevão IP<sup>b</sup>, Lobo CLC<sup>c</sup>, Domingos CRB<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Carlos, SP, Brasil

<sup>c</sup> Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Introdução e objetivos:** O gene FOXO3 codifica um fator de transcrição que exerce funções-chave em vários estágios da eritropoese e em distintos processos biológicos eritroides. Portanto, a perda de sua função transcricional está envolvida na fisiopatologia de alguns distúrbios eritroides crônicos, como beta talassemias ( $\beta$ -tal) e a anemia falciforme (AF). Dessa forma, o objetivo do estudo foi determinar e comparar as frequências genotípica e alélica do polimorfismo (SNP) rs3800231 (35-2764A>G) do gene FOXO3 em indivíduos da população brasileira com  $\beta$ -tal e AF. **Material e métodos:** A casuística foi composta por 272 indivíduos não relacionados, 104 com  $\beta$ -tal, provenientes do noroeste paulista, e 168 com AF, provenientes do Rio de Janeiro (Hemorio). Após o consentimento informado, todas as amostras de sangue foram submetidas a testes citológicos, eletroforéticos e cromatográficos para o diagnóstico de hemoglobinopatias e a confirmação das mutações de  $\beta$ -tal e AF deu-se por biologia molecular. O polimorfismo do FOXO3 foi determinado por PCR-RFLP. As análises estatísticas foram feitas com o teste do qui-quadrado de Pearson, complementado pelo exato de Fisher. **Resultados:** A distribuição genotípica do SNP no grupo  $\beta$ -tal foi de 40 (38,46%) homozigotos selvagens (AA), 43 (41,34%) heterozigotos (AG) e 21 (20,2%) homozigotos mutantes (GG), que levaram a uma frequência alélica de 0,59 para o alelo selvagem (A) e 0,41 para o mutante (G). Enquanto entre os indivíduos com AF foi de 106 (63,1%) AA, 48 (28,57%) AG e 14 (8,33%) GG, resultaram em uma frequência alélica de 0,77 para o alelo A e 0,23 para o G. Na comparação entre as beta-hemoglobinopatias, a frequência do genótipo AA foi maior no indivíduos com AF ( $p < 0,001$ ), enquanto os genótipos AG e GG estiveram mais frequentes no grupo com  $\beta$ -tal ( $p = 0,021$  e  $p = 0,004$ , respectivamente). **Discussão:** O polimorfismo rs3800231, comumente relacionado à longevidade, nunca havia sido estudado em afecções hematológicas e apresenta MAF global de A = 0,46 e G = 0,53; para populações europeias de A = 0,32 e G = 0,67 e africanas de A = 0,82 e G = 0,18. As incidências das talassemias (origem mediterrânea) e falcemias (origem africana) variam de acordo com a fixação regional dos principais grupos étnicos colonizadores. Para os indivíduos com AF, as frequências alélicas obtidas corroboraram os valores de MAF em populações africanas. Por outro lado, as frequências nos indivíduos com  $\beta$ -tal se assemelharam ao MAF global, indicando maior miscigenação nesse grupo populacional. **Conclusão:** Sugere-se que a presença desse polimorfismo no gene FOXO3 contribua, diferentemente, nos processos fisiopatológicos das beta hemoglobinopatias.

#### 46 COMPLICAÇÕES CLÍNICAS EM PESSOAS COM ANEMIA FALCIFORME ACOMPANHADAS EM UM AMBULATÓRIO DE REFERÊNCIA NO ESPÍRITO SANTO

Mendonça EACD<sup>a</sup>, Pacheco CRS<sup>a</sup>, Orletti MDPSV<sup>a</sup>, Rocha DMDC<sup>b</sup>, Costa MSD<sup>b</sup>, Marcondes SS<sup>a</sup>, Duarte JSM<sup>a</sup>, Silveira MB<sup>a</sup>, Montezi LL<sup>a</sup>, Prezotti ANL<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (Hemoes), Vitória, ES, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

**Objetivos:** Conhecer as principais complicações clínicas das pessoas com anemia falciforme (AF) acompanhadas em um centro de referência no Espírito Santo. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, com análise documental como técnica de coleta de dados, por meio de revisão de prontuários e acesso aos dados do sistema informatizado Hemoglobinopatiasweb. A amostra foi composta de pacientes acima de 18 anos, acompanhadas em um centro de referência de hemoglobinopatias. Foram levantados apenas os dados de complicações relacionadas à AF ocorridas de janeiro a dezembro de 2018, total de 227 prontuários. Os dados foram organizadas em planilha, no Microsoft Excel<sup>®</sup>, submetidas a uma análise descritiva, mediada por tabelas. **Resultados:** A maioria da amostra era do gênero feminino, 134 (59,0%), e 93 (41%) eram do masculino. Dos 227 prontuários analisados, 137 (60,4%) apresentaram algum tipo de complicação em 2018. Entre as complicações clínicas, a crise vaso-oclusiva foi a mais prevalente, com 86 pacientes (62,8%). Desses, 73 (84,9%) tiveram entre 1 a 3 episódios de crises; sete (8,1%) apresentaram entre 4 a 6 crises e 6 (7%) apresentaram mais de 6 crises no ano avaliado. Pneumonia em 18 (13,1%). Úlcera de perna foi observada em 13 (9,5%). Infecção do trato urinário em 11 (8%). Priapismo em 6 (4,4%). Síndrome torácica aguda em 3 (2,2%). Cabe ressaltar que foram observadas diversas complicações em um mesmo paciente ao longo do seu acompanhamento. Corroborando nossos dados, o estudo de Santos (2014) demonstrou a crise álgica como o evento clínico mais dramático da AF. **Discussão:** A percepção da incidência das complicações mais prevalentes pode contribuir para o aperfeiçoamento do tratamento, a partir da intervenção antecipada com avaliação clínica direcionada e solicitação de exames laboratoriais e de imagem específicos. Além disso, contribuir para a redução dos custos em saúde pública, uma vez que os gastos com hospitalizações e atendimentos de urgência, decorrentes de descompensação aguda da doença, em serviços terciários de alta complexidade, são maiores do que o investimento na prevenção dos agravos. **Conclusão:** Os resultados obtidos neste estudo são de extrema relevância para um melhor conhecimento das pessoas com AF atendidas no ambulatório e poderão contribuir para melhorar a qualidade do atendimento multiprofissional prestado pela instituição. A intervenção precoce da equipe multidisciplinar melhora a qualidade de vida do paciente, bem como auxilia no planejamento das ações do profissional de saúde, com potencial redução dos custos nos serviços de saúde.

#### 47 COMPORTAMENTO FENOTÍPICO DE QUATRO IRMÃOS GERMANOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME PROCEDENTES DE MANACAPURU-AMAZONAS

Albuquerque CCMEX<sup>a</sup>, Gonçalves MS<sup>b</sup>, Neto JPM<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

<sup>b</sup> Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

**Introdução:** A anemia falciforme (AF) corresponde a um grupo de doenças caracterizadas pela presença da hemoglobina variante S em homozigose (HbSS) que leva a comorbidades fisiopatológicas, como anemia hemolítica crônica, vaso-oclusão microvascular, lesões teciduais em órgãos, geralmente acompanhadas de dor e resposta inflamatória. Uma das características dessa doença é sua grande variabilidade clínica: indivíduos apresentam-se oligossintomáticos enquanto outros com múltiplos sintomas e eventos. **Objetivo:** Relatar caso clínico familiar de quatro irmãos portadores da AF com comportamento clínico variável. **Material e métodos:** Acompanhamos quatro irmãos, procedentes de Manacapuru, interior do Amazonas, diagnosticados pela Fundação Hemoam. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 18 anos,

diagnosticado aos 16 por triagem familiar, cor branca, apresentou-se com pouca sintomatologia, recebeu uma única transfusão sanguínea em toda sua vida e não faz uso de hidroxiureia. Seu último perfil de hemoglobina apresentou concentração de 12,6% para HbFetal. Paciente do sexo feminino, 17 anos, diagnosticado aos 14 anos devido a dores esporádicas e triagem familiar, cor branca. Descreveu sentir média de 10 crises dolorosas/ano, principalmente em abdome, MMSS e MMII, com internações para observação de emergência e uso de analgesia sistêmica. Não faz uso de hidroxiureia e segue em acompanhamento "irregular" com hematologista. Seu último perfil de hemoglobina apresentou concentração de 13,2% para HbFetal. Paciente do sexo feminino, 16 anos, com diagnóstico aos 7 anos, cor parda. Ao diagnóstico apresentava leucocitose ( $19.320 \text{ mm}^3$ ) e anemia moderada. Tem histórico de internações recorrentes por infecções como pneumonia, crises dolorosas como artralgia e dores em MMII. Em uso de hidroxiureia havia 2 anos, fez transfusões de concentrado de hemácias mais de 4 vezes/ano. Seu último perfil de hemoglobina apresentou concentração de 12,6% para HbFetal. Paciente de 14 anos, sexo masculino, com diagnóstico aos 8 anos por quadro inicial de artralgia e anemia, cor parda. Tem história de várias internações hospitalares por pneumonia e crises dolorosas, referiu artralgia e dores em MMII e MMSS. Apresentou sequestro esplênico aos 4 anos conforme relato da mãe e colelitíase com colecistectomia aos 11 anos. Em uso de hidroxiureia havia 6 anos com melhoria da apresentação clínica e recebia pelo menos 1 transfusão de concentrado de hemácias/ano. Seu último perfil de hemoglobina apresentou concentração de 12,6% para HbFetal. **Conclusão:** Vários fatores influenciam a variabilidade clínica, sejam esses moduladores genéticos, ambientais ou inflamatórios. Verificamos numa mesma família pacientes com comportamento bastante heterogêneo, que levaram ao diagnóstico tardio por triagem familiar. **Palavras-chave:** Anemia falciforme, irmãos germanos, hidroxiureia.

#### 48 DHFRN POR ANTI-D: AVALIAR OS GENES RH E CDE NA TRANSFUSÃO?

Bohatczuk JG

Hemocentro Regional de Guarapuava, Guarapuava, PR, Brasil

**Introdução:** O antígeno D, apesar de todos os cuidados para proteger as mães Rh negativas com cônjuge Rh positivo, continua a causar DHFRN e exige do serviço de hemoterapia o máximo de atenção e critério ao selecionar as hemácias mais adequadas para transfusão quando essa é necessária. **Objetivos:** A partir do conhecimento de uma DHFRN no paciente e da necessidade de transfusão, foram descritos procedimentos técnicos para identificação da causa, analisaram-se resultados, selecionaram-se hemácias e após a transfusão acompanhou-se a evolução do paciente. **Relato de caso:** Paciente de 6 dias, sexo masculino, recém-nascido a termo por parto cesáreo, com 2,280 g e 51 cm, diagnosticado com síndrome de Down, cardiopatia e cianose. Tipo sanguíneo da criança: A Rh+ com fenótipo CC/ee (R1R1). Mãe ZAT, 41 anos, procedente de Goioxim-PR e residente em Guarapuava-PR, tabagista com duas gestações anteriores a termo. Tipo sanguíneo da mãe: AB Rh- CDE+ com fenótipo Cc/ee (r'r). A 6 dias do nascimento foi solicitada a transfusão de 25 mL de CH leucorreduzido ao RN. No momento dos testes pré-transfusionais a agência transfusional do hospital detectou pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) positiva com técnica em tubo e encaminhou amostras de sangue da mãe e do recém-nascido ao Hemocentro Regional de Guarapuava-PR para investigação. **Resultados:** Todos os procedimentos feitos no Hemocentro usaram técnicas em gel. A PAI apresentou reação positiva nas duas hemácias reagentes do kit usado e a identificação de anticorpos demonstrou a presença de aloanticorpos anti-D, pois o teste com soro e hemácias da mãe (autocontrole) deu resultado negativo. O TAD com as hemácias da mãe mostrou-se negativo e com as hemácias do RN apresentou reação positiva com intensidade de 4+. Para a prova cruzada, como excesso de zelo para prevenir a aloimunização do RN pelo antígeno "c", foi convocado um doador Rh negativo com fenótipo CC/ee (r'r) que doou sangue na unidade de Paranaguá-PR a 350 km de Guarapuava-PR e suas hemácias seriam as "ideais" para a transfusão. Ocorreu que, pelo agravamento do quadro de icterícia do RN, a transfusão teve que ser antecipada e usaram-se outras hemácias. Para reduzir a presença do antígeno "c", optou-se por usar hemácias Rh negativas CDE positivas em heterozigose para os antígenos "c" com fenótipo Cc/ee (r'r); contou-se com a esperada imunotolerância de 4 meses do RN. **Discussão:** Procurou-se considerar, além dos antígenos do gene Rh, antígenos do gene CDE, ambos do sistema

Rh, nas hemácias transfundidas ao RN para solucionar a questão da hemólise pelo anti-D da mãe sem causar aloimunizações por outros antígenos. **Conclusão:** No caso de uma DHFRN causada por antígenos do sistema Rh ou por antígenos de qualquer outro sistema de grupo sanguíneo no qual a transfusão seja necessária, essa não deve "presenciar" o receptor com problemas novos além dos que já apresentava ao nascer.

#### 49 DESENVOLVIMENTO DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTE COM ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA AO CROMOSSOMO X

Alvarenga DA, Mercado JA, Gonçalves LJB, Oliveira PAF, Rinaldi AR

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

**Objetivos:** Descrever as alterações do eritograma observadas na rotina hematológica laboratorial de um paciente com doença rara que desenvolveu anemia hemolítica autoimune (AHA) após transplante alogênico de medula óssea, atendido em um hospital de nível terciário. **Material e métodos:** Foi feito um estudo retrospectivo de abril/2017 a março/2019 através do sistema informatizado, para avaliar os hemogramas do paciente neste serviço. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 24 anos, diagnosticado com adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X, sem sintomatologia até os 17 anos. Aos 18 anos, feito primeiro transplante alogênico de medula óssea (doador tio paterno), resultou em falha de enxertia secundária. Posteriormente, aos 19 anos, fez o segundo transplante de medula óssea, obteve sucesso. Aos 20 anos, diagnosticado com AHA, acarretou graves problemas hematológicos, necessitou então de múltiplas transfusões sanguíneas. No primeiro ano de avaliação com a especialidade de hematologia deste serviço, apresentou estabilidade em seu eritograma, com as seguintes medianas: eritrócitos  $4,58 \text{ milhões/mm}^3$  ( $4,10\text{-}4,79 \text{ milhões/mm}^3$ ), hemoglobina  $14,9 \text{ g/dL}$  ( $13,2\text{-}16,1 \text{ g/dL}$ ), hematócrito  $40,6\%$  ( $37,1\text{-}43,1\%$ ); índices hematimétricos normais; sem grau de anisocitose. No segundo ano de avaliação, apresentou queda considerável na contagem de eritrócitos com avaliação de teste antiglobulina direto (TAD) positivo, teve piora em todos os parâmetros do eritograma, com as seguintes medianas: eritrócitos  $1,14 \text{ milhão/mm}^3$  ( $0,59\text{-}4,40 \text{ milhões/mm}^3$ ), hemoglobina  $4,5 \text{ g/dL}$  ( $2,6\text{-}14,5 \text{ g/dL}$ ), hematócrito  $13,5\%$  ( $8,1\text{-}43,7\%$ ); índices hematimétricos: macrocitose; anisopoiquilocitose. **Discussão:** A adrenoleucodistrofia é uma doença genética de caráter recessivo ligada ao cromossomo X, na qual ocorre uma mutação no gene ABCD1, que codifica a proteína adrenoleucodistrófica, resulta em defeito da betaoxidação peroxissomal e acúmulo de ácidos graxos saturados de cadeia muito longa em todos os tecidos do corpo. O transplante alogênico de medula óssea é a única abordagem terapêutica capaz de deter a desmielinização cerebral da doença, desde que o procedimento seja feito em estágio inicial. O TAD é usado na diferenciação das anemias hemolíticas, é positivo apenas em AHA. Tal anemia desencadeia uma destruição excessiva dos eritrócitos através de autoanticorpos que os sensibilizam, acarreta alterações consideráveis no hemograma. **Conclusão:** Comumente, 20% das pessoas submetidas a transplante alogênico de medula óssea desenvolvem AHA em até 20 dias. Contudo, há casos que podem desenvolver a doença em até 2 anos. No caso descrito, a sintomatologia e o diagnóstico dessa anemia foram muito mais tardios, acarretando hipóteses secundárias ao transplante. O acompanhamento laboratorial é extremamente importante para o monitoramento e a evolução do paciente, assim como em necessidades de transfusões sanguíneas. O acometimento de AHA em pacientes transplantados com adrenoleucodistrofia é raramente documentado, e são necessários mais estudos com pacientes desse grupo.

#### 50 DETECÇÃO DO TRAÇO FALCIFORME EM DOADORES DE SANGUE

Lemos CA, Baptista FRVL, Almeida FR, Valença LS, Conceição MSL

Fundação Técnico Educacional Souza Marques, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Objetivos:** Discussão a respeito da detecção do traço falciforme em doadores de sangue, comparação de diferentes métodos de triagem para a detecção de HbSs disponíveis no mercado em doadores do banco de sangue. **Material e métodos:** Revisão sistemática de literatura na

biblioteca virtual SciELO, além de trabalhos universitários da USP Ribeirão e Uniceub e periódicos de revistas de saúde, com espaço amostreal de 2004 a 2016. **Resultados:** No estudo feito de abril de 2007 a abril de 2008 no Hospital Universitário de Santa Maria, os resultados obtidos foram que dos 4.108 doadores de sangue estudados, 23 (0,56%) tiveram o resultado positivo para a presença de HbS e 2 (0,05%) para HbC. Das 23 amostras positivas para HbS, 22 (95,6%) foram detectadas pelo teste de solubilidade, 20 (86,9%) pelo de gel-centrifugação e 1 por eletroforese alcalina. A frequência para a presença da HbS pela eletroforese de hemoglobinas foi de 23 (0,56%), pelo de solubilidade, 22 (0,53%) e pelo de gel-centrifugação, 20 (0,49%). De abril a dezembro de 2001 no Hemocentro Regional de Caxias do Sul foi feito um estudo em que dos 9 mil doadores de sangue, 864 foram sorteados e 70,40% aceitaram participar da pesquisa. Os resultados foram que para os indivíduos do sexo masculino, a média dos níveis de hematócrito e da concentração de hemoglobina foi de 44% e 15,0 g/dL, respectivamente, e para os indivíduos do sexo feminino foi de 38,5% e 13,0 g/dL, respectivamente. Na população estudada foram encontrados 71 (11,68%) indivíduos afetados. Desses, 1 (0,16%) tinha HbAC, 4 (0,66%) com possível alfa talassemia, 6 (0,99%) com Hb AS e 60 (9,87%) sugeriram beta-talassemia. **Discussão:** O estudo dos traços falciformes em doadores de sangue mostrou-se importante para demonstrar que os seus portadores são clínica e hematologicamente saudáveis e aptos à doação de sangue, porém são usados de forma restrita. Além disso, a eletroforese é o melhor método para detectar a HbS, até foi possível detectar a HbC. **Conclusão:** A presença da hemoglobina S (heterozigoto) no organismo não é motivo de grandes preocupações, porém faz-se necessário um acompanhamento médico para a prevenção de possíveis agravamentos. Os pacientes que apresentam as formas de anemia supracitadas, por ser hematológica e clinicamente saudáveis, podem fazer doações de sangue. A eletroforese de hemoglobinas representou a melhor metodologia na identificação de hemoglobinas variantes e, portanto, deve ser valorizada quando se trata de diagnóstico para triagens em bancos de sangue pelo seu grau de sensibilidade, minimiza ao máximo os resultados falso-negativos e garante a qualidade do sangue que será usado.

## 51 DIAGNÓSTICO DE ANEMIA FALCIFORME: UMA REVISÃO

Saraiva TES, Rosa DC, Garcia JRS, Oliveira BC, Freitas ACMS, Nasralla FD

Universidade Feevale, Nova Hamburgo, RS, Brasil

**Introdução e objetivos:** A anemia falciforme é uma doença hereditária, advinda do continente africano, causada por uma mutação em que há troca das bases nitrogenadas adenina por timina, que não sintetiza ácido glutâmico e sim, valina (posição 6, cadeia  $\beta$ ), leva à formação da hemoglobina S. É a doença hereditária de maior prevalência no país, com aumento da ocorrência em toda população devido à alta taxa de miscigenação. Estima-se que 4% da população brasileira tenham o traço falciforme e que 25.000 a 50.000 pessoas tenham a doença em estado homocigótico (SS – anemia falciforme), com variação atual de 60.000 a 100.000 casos. A triagem neonatal de hemoglobinopatias, principalmente da anemia falciforme, tem sido essencial ao diagnóstico precoce e à instituição de medidas preventivas e promotoras de saúde, o que não evita o surgimento de casos com diagnóstico tardio, por vezes assintomáticos até então; o hemograma é o exame inicial na suspeita de tal doença. O presente trabalho teve como objetivo elucidar os exames indicados e os achados característicos da anomalia. **Material e métodos:** Revisão em base de dados do Pubmed com artigos de 2004 a 2019 sobre o assunto. **Discussão:** A principal característica da doença, considerada uma anemia hemolítica, é a tendência de polimerização da hemoglobina, que perde seu formato original e gera eritrócitos em formato de foice, os drepanócitos. A correta análise do profissional perante o hemograma sinaliza para o início da investigação; observam-se baixa da hemoglobina, entre 6 e 9 g/dL, presença de alterações de série vermelha nas distensões sanguíneas (drepanócitos, células em alvo, Howell-Jolly, policromatofilia), presença de eritroblastos, leucocitose com neutropenia e trombocitose em crises de vaso-oclusão. Com vistas à observação de drepanócitos, é feito o teste de falcização. Para avaliar a solubilidade da hemoglobina, o teste de solubilidade. O resultado de ambos é útil como procedimento rápido de rastreamento, mas não é considerado conclusivo para diagnóstico final de anemia falciforme, é indicada a execução de eletroforese alcalina em acetato de celulose, com vistas a

diferenciar as frações hemoglobínicas, necessita de confirmação com eletroforese ácida em ágar citrato ou agarose, é considerada positiva quando se nota presença de hemoglobina S positiva. Os testes de Cromatografia Líquida de Alta Performance (HPLC), em que se detectam anomalias hemoglobínicas, além da quantificação e triagem de variantes, e o teste de focalização isoelétrica, que avalia quantitativa e qualitativamente as bandas de hemoglobinas, permitem ainda mais precisão e acurácia na determinação da doença. A anormalidade no formato das hemácias dificulta a circulação sanguínea e faz com que haja vaso-oclusão por conta da hemólise, causa dor, isquemia e até necrose ou disfunções, além do aumento a propensão a infecções, fibrose esplênica, osteomielite, síndrome torácica aguda, úlceras crônicas, retinopatias e acometimento renal, é de extrema importância o conhecimento do analista no momento da interpretação dos exames laboratoriais que levam ao diagnóstico preciso da doença, com vistas a melhor qualidade de vida e prevenção de comorbidades e mortalidade devido às complicações da doença. **Conclusão:** Trata-se, portanto, de uma doença crônica, incurável, mas passível de controle, e que geralmente traz alto grau de sofrimento aos seus portadores; pode ser o hemograma o teste inicial sinalizador da presença da doença.

## 52 DIFFERENTIAL EXPRESSION OF MIR-21 AND MIR-130A AND SERUM LEPTIN LEVELS ON LEG ULCERS DEVELOPMENT IN SICKLE CELL ANEMIA

Batista THC<sup>a</sup>, Santana RM<sup>a</sup>, Sobreira MJVC<sup>a</sup>, Arcanjo GS<sup>a</sup>, Silva DML<sup>a</sup>, Araújo AS<sup>b</sup>, Costa FF<sup>c</sup>, Vasconcelos LRS<sup>d</sup>, Araújo ARL<sup>a</sup>, Bezerra MAC<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

<sup>b</sup> Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brazil

<sup>c</sup> Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

<sup>d</sup> Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brazil

**Introduction:** Leg ulcers (LUs) are a cutaneous complication of sickle cell anemia (SCA) whose etiology is considered multifactorial. In the search for new candidates for modulators of SCA clinical events, recent evidence suggests the significant role of mechanisms related to post-transcriptional regulation, especially microRNAs (miRNAs). Thus, the analysis of miRNAs miR-21 and miR-130a's differential expression in patients with SCA becomes an interesting approach, since both act in the regulation of several biological mechanisms related to the pathophysiology of LU, especially the tissue repair process. In addition, these miRNAs have already been related to the regulation of leptin levels, a strong angiogenic pleiotropic hormone that acts in the healing process of skin lesions. **Objective:** Therefore, the aim of the study was to investigate the influence of miR-21 and miR-130a and serum leptin levels on the development of LUs in SCA patients. **Methods:** After analyzing medical records, 60 SCA patients were selected. Patients who presented some of the main clinical manifestations that may have etiology due to the underlying disease (for example: osteonecrosis, stroke, priapism and acute chest syndrome) were not included. Patients with a history of LU were considered cases and those who did not develop this complication (n = 20) were considered control (median age: 26 years, range: 19-61, 50% males). The control group was called "HbSS-Control", and the case group was divided into two subgroups: active leg ulcer group, composed of 19 patients with active LU at the time of blood collection (median age: 35 years, range: 24-56, 68% males), and healed leg ulcer group, composed of 21 patients with healed LU at the time of blood collection (median age: 34 years, range: 22-52, 43% males). In addition, it was analyzed a group of 10 donors with normal hemoglobin profile (median age: 25 years, range: 20-30, 50% males), identified as "HbAA-Control". Expression levels of miRNAs extracted from peripheral blood using mirVana™ PARIS Kit (Invitrogen™) were evaluated by RT-qPCR technique utilizing TaqMan® probes. Serum leptin levels of the patients were evaluated employing the ELISA method (Human Leptin ELISA Kit, Millipore®). Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were applied to compare continuous variables. **Results:** Up-regulation of both miRNAs was observed in the active leg ulcer group in contrast to the healed leg ulcer and Control-HbSS groups (miR-21: p < 0.0001; miR-130a: p = 0.0003) and the HbAA-Control group (miR-21: p <

0.0001; miR-130a:  $p = 0.0009$ ). However, there was no significant difference between the healed leg ulcer, HbSS-Control and HbAA-Control groups (miR-21:  $p = 0.1829$ ; miR-130a:  $p = 0.3537$ ). Furthermore, the active leg ulcer group had lower serum leptin levels when compared to the healed leg ulcer and Control-HbSS groups ( $p = 0.0058$ ). The levels of leptin in the healed leg ulcer group did not differ from the Control-HbSS group ( $p = 0.5929$ ). **Conclusion:** Our results demonstrated an inverse relation between the miRNAs miR-21 and miR-130a's expression with serum leptin levels, suggesting that the up-regulation of these miRNAs may be related to the chronicity and healing of LUs in individuals with SCA through decreased serum leptin levels.

### 53 DOENÇA FALCIFORME NA ESCOLA

Oliveira DB, Paula NCS

Fundação Hemominas, Juiz de Fora, MG, Brasil

**Introdução:** Em parceria com o setor de Saúde Escolar da Secretaria de Educação de Juiz de Fora, os setores de Pedagogia e Serviço Social do Hemocentro-JFO implantaram o projeto Doença Falciforme na escola. **Objetivo:** Levar informações sobre doença falciforme para profissionais da área da educação básica com intuito de promover a quebra da invisibilidade e contribuir para a melhoria da qualidade da educação dos pacientes atendidos na Fundação Hemominas, além de aproveitar a parceria para levar informações sobre a doação de sangue, sensibilizando as pessoas para esse ato de solidariedade. **Métodos:** Após a aprovação do projeto, selecionaram-se as escolas municipais: Gabriel Gonçalves da Silva, Ipiranga, Jesus de Oliveira, Maria das Dores Lizardo, Prof. Núbia Pereira Magalhães e Santa Cecília. O critério escolhido para essa seleção foi a localização das escolas em regiões com maior incidência de alunos com doença falciforme. Inicialmente foi feito contato telefônico com os gestores das instituições escolares para agendamento da apresentação do projeto e elaboração da melhor forma de participação na rotina escolar. Depois, foram ministradas palestras em reuniões pedagógicas e eventos para a comunidade. **Resultados:** Durante as palestras, o público ouvinte pôde conhecer e tirar dúvidas sobre a doença falciforme. Foram explicitados aspectos clínicos, implicações dos sintomas na vida cotidiana e a relação com o contexto escolar. Além disso, foi apresentado o trabalho multidisciplinar oferecido pelo Hemocentro-JFO. No fim de todas as palestras foi enfatizada a importância da doação de sangue e os presentes foram convidados a comparecer na Fundação Hemominas. Nas escolas onde as palestras foram feitas em reuniões pedagógicas foram deixados os contatos dos setores de serviço social e pedagogia, colocados à disposição dos docentes e demais profissionais. Espera-se estabelecer parceria com vistas a contribuir para a educação das crianças e adolescentes com doença falciforme. Pretende-se manter essa importante parceria com a Secretaria de Educação, através do setor de Saúde Escolar, e dar continuidade a esse trabalho para o próximo semestre. **Conclusão:** Compreende-se a necessidade de levar a temática para mais escolas, contribuir para a disseminação de informações sobre a doença e garantir às pessoas com doença falciforme melhores condições de acesso à educação e, consequentemente, mais qualidade de vida.

### 54 ERITROBLASTOSE FETAL E SEU CONHECIMENTO ENTRE ESTUDANTES DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO, CAMPUS RONDONÓPOLIS

Oliveira TT, Rodrigues RFC, Oliveira SR, Benetti C, Mendes SO, Medeiros MO, Silva RA

Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brasil

**Introdução:** A eritroblastose fetal ou doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) consiste na incompatibilidade sanguínea do fator Rh negativo da mãe com o fator Rh positivo do feto. Entretanto, a doença só ocorre se a genitora já tiver sido sensibilizada através de uma transfusão sanguínea incompatível ou de uma primeira gestação cujo feto é Rh positivo. A partir disso, o feto é visto, pelo organismo materno, como um "corpo estranho", o que desencadeia um processo imunológico no qual serão produzidos anticorpos específicos da mãe, que atacam o feto e destruirão suas hemácias. Em consequência disso, o feto pode ter desde insuficiências cardíacas até hipoa-

buminemia ou anemia hemolítica, o que pode levar à morte fetal. Portanto, o conhecimento acerca da DHRN e do tipo sanguíneo poderia diminuir os índices da doença. São necessárias ações de educação em saúde que coloquem o usuário como agente ativo na prevenção da doença e no planejamento familiar. **Objetivo:** Investigar o saber entre os acadêmicos da Universidade Federal de Mato Grosso-Campus Rondonópolis acerca da doença hemolítica do recém-nascido, as mulheres suscetíveis e as implicações da falta de conhecimento sobre a doença. **Material e métodos:** O trabalho é parte do projeto "Estudo genético populacional entre alunos do campus de Rondonópolis UFMT de acordo com a resposta de suas hemácias aos anti-A, anti-B e anti-Rh", no qual se desenvolveu uma entrevista com questionário e posterior coleta sanguínea, ocorridas entre agosto-2018 e maio-2019. A tipagem sanguínea foi feita em tubos de ensaios por meio de hemoaglutinação e análise qualitativa e quantitativa das entrevistas com foco em questões sobre eritroblastose fetal. Foram entrevistados 317 estudantes universitários, dos quais 25,87% já ouviram falar na doença e 74,13% nunca ouviram falar, um fator crítico, tendo em vista que 52,68% dos entrevistados são mulheres e dessas 9,58% têm fenótipo Rh negativo, ou seja, são suscetíveis à doença. Entre as que já ouviram falar sobre a DHRN, 25% sabem quais são os métodos preventivos da eritroblastose fetal e 75% não sabem quais são os métodos usados para diagnóstico e prevenção. O percentual de alunos que não conhecem a doença é alto; todavia, ao enfatizar o número de mulheres negativas, suscetíveis, que não conhecem os métodos, tem-se um dado crítico, pois 100% delas estão em idade reprodutiva (18-30 anos) e delas não têm conhecimento da doença, têm uma taxa de risco ainda maior. Compreende-se a necessidade de se destacar a importância do conhecimento dos tipos sanguíneos, bem como maior divulgação da doença que é tratada durante os últimos anos do Ensino Médio. **Conclusão:** A discussão acerca da eritroblastose fetal, com eventual aumento do conhecimento da doença e do autoconhecimento do tipo sanguíneo, pode ser melhor forma de prevenção a DHRN, uma vez que o conhecimento da suscetibilidade a determinada doença tende à diminuição das taxas de incidência. A genética comunitária acerca desses assuntos é de extrema importância da saúde pública e reprodutiva.

### 55 ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA RECESSIVA E A NECESSIDADE DE NOVAS CLASSIFICAÇÕES DE GRAVIDADE: A PROPÓSITO DE UM CASO

Nascimento TS<sup>a</sup>, Sousa MLV<sup>b</sup>, Trindade SLF<sup>b</sup>, Brito JS<sup>b</sup>, Santos AS<sup>b</sup>, Gondim HMM<sup>b</sup>, Vasques LT<sup>b</sup>, Husni MC<sup>b</sup>, Nascimento TS<sup>b</sup>, Sampaio BM<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

<sup>b</sup> Centro Universitário Atenas, Paracatu, MG, Brasil

**Introdução e objetivos:** A esferocitose hereditária é uma anemia hemolítica resultante de alterações proteicas e, por conseguinte, redução da interação entre membrana celular e citoesqueleto de eritrócitos, causa perda da elasticidade e da capacidade de deformação. A doença é considerada a anemia hemolítica mais frequente em brancos. Cerca de 75% dos casos são fruto de herança autossômica dominante. A forma autossômica recessiva é, juntamente a novas mutações, causadora dos outros 25%. Objetiva-se relatar um caso de esferocitose hereditária recessiva (EHR) e discutir o papel das classificações do quadro. **Material e métodos:** Fez-se revisão do prontuário, entrevista do paciente e levantamento de valores hematimétricos do paciente durante 15 anos. **Resultados:** Paciente, sexo masculino, aos 14 anos tinha hemoglobina de 7,6 g/dL, bilirrubina total (BT) de 2,2 mg/dL, desidrogenase láctica de 865 U/L e esplenomegalia leve, foi encaminhado à hematologia. Nos exames, verificaram-se reticulócitos em 5%, esferócitos no esfregaço sanguíneo e fragilidade osmótica aumentada. Após a avaliação, o quadro foi classificado como esferocitose leve e descartada a indicação para esplenectomia. Fez-se acompanhamento anual do paciente. Durante 14 anos, o paciente apresentou hemoglobina de 12,34 ± 1,7 mg/dL, reticulócitos de 7,96 ± 5,36% e BT de 3,2 ± 1,2 U/L. Durante três anos apresentou reticulócitos superiores a 10%, porém com hemoglobina superior a 11 g/dL, por isso foi adotada a classificação de quadro leve e sem indicação de esplenectomia. Os genitores do paciente foram avaliados, porém apresentaram teste de fragilidade osmótica, valores de hemoglobina e reticulócitos em valores considerados normais. Seu irmão apresentou o

mesmo quadro, permitiu-se se inferir por EHr. Aos 28 anos, apresentou sua primeira complicação: colecistopatia microcalculosa. Aos 29 anos, apresenta baço palpável a 6 cm do rebordo costal esquerdo, coledocolitíase e pancreatite aguda. **Discussão:** Apesar de avanços e novas propostas, a classificação da esferocitose continua problemática quando os achados laboratoriais não são concordantes. No presente caso, em três ocasiões o paciente poderia ter sido classificado como quadro severo através da contagem de reticulócitos. Contudo, o valor da hemoglobina e da bilirrubina, em algumas classificações, não permitiu essa categorização. Não há consenso entre os pesquisadores com relação a quais dados devem ser usados na classificação de risco, se a fragilidade osmótica, hemoglobina, bilirrubina total, número de reticulócitos, resultados do esfregaço. A dificuldade de se classificar torna problemática a decisão pela feita de esplenectomia. **Conclusão:** É necessário se estruturarem avaliações racionais e quantificáveis da esferocitose de forma que se reduza a imprecisão das classificações em casos como este, nos quais os dados laboratoriais são destoantes entre si.

### 56 ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA: RELATO DE CASO COM APRESENTAÇÃO INCOMUM

Vecina AFC<sup>a,b</sup>, Vecina DFC<sup>a</sup>, Cliquet MG<sup>a,b</sup>, Assis JR<sup>a,b</sup>, Gonçalves MA<sup>b</sup>, Lucena GS<sup>a</sup>, Rocha LF<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Conjunto Hospitalar de Sorocaba, Sorocaba, SP, Brasil

**Introdução:** A esferocitose hereditária (EH) é um tipo de anemia hemolítica hereditária decorrente de anormalidades em proteínas da membrana eritrocítica. O curso clínico é variável, a maioria dos pacientes experimenta anemia, icterícia e esplenomegalia e pode passar por complicações como crise hemolítica, colelitíase e, mais raramente, o desenvolvimento de hematopoese extramedular. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 65 anos, procurou o ortopedista por dor intercostal esquerda, pior à movimentação, necessitava do uso de opioides. A ressonância magnética de coluna evidenciou conglomerado linfonodal paravertebral bilateral entre T7 e T11, média 8,0 X 2,5 X 2,0 cm à esquerda e 2,5 X 2,0 X 1,0 cm à direita, além de formação expansiva extradural posterior a nível de L1, de 1,7 X 0,9 cm, sinais de artrose e osteoporoze. PET-CT evidenciou um tênue aumento do metabolismo nos linfonodos paravertebrais (SUV = 2,2). Foi feita biópsia da massa paravertebral com anatomopatológico sugestivo de hematopoese extramedular, confirmada por imuno-histoquímica. Identificava-se abundante tecido hematopoético, com representação das três séries, normomaturativas, o que levantou a hipótese de metaplasia mielóide. Ao ser encaminhada ao hematologista, apresentava-se corada e anictérica, com esplenomegalia palpável a 5 cm do RCE. Relatava história prévia de anemia, com necessidade de transfusão durante gestação (G4P4A0) e casos na família de esferocitose hereditária. Seguiu investigação com Hb = 12,4 g/dL, leucócitos = 7.400/mm<sup>3</sup>, bastões = 74/mm<sup>3</sup>, segmentados = 4.950/mm<sup>3</sup>, plaquetas = 176.000/mm<sup>3</sup>, reticulócitos = 16% ou 598.000, BT = 2,27, BI = 1,49, DHL = 160, haptoglobina = 155, Coombs direto = negativo, eletroforese de Hb = AA, US abdome = esplenomegalia (14,3 X 6,0 cm), colelitíase. Pesquisa da mutação JAK2 negativa. À biópsia, a medula óssea apresentava-se hiper celular (60%), com as séries eritróide e granulocítica hiper celulares e normomaturativas, menos de 1% de células CD 34 e ausência de fibrose. A curva de fragilidade osmótica revelou um desvio para a direita, com 5% de hemólise a 0,75% de NaCl, 19% a 0,65% de NaCl, 50% a 0,60% de NaCl, 77,0% a 0,55, 81% a 0,50. Foi firmado o diagnóstico de esferocitose hereditária e prescrito ácido fólico (além de duloxetina, risendronato e cálcio). A paciente se mantém sem anemia e com dor esporádica. **Discussão:** A hematopoese extramedular é caracterizada pela presença de tecido hematopoético fora da medula óssea como mecanismo compensatório, ocorre raramente em hemoglobinopatias, mielofibrose e esferocitose hereditária. Na maioria das vezes é assintomática, mas pode se apresentar como massa tumoral no mediastino ou região paravertebral, exige diagnóstico diferencial com doenças malignas, principalmente quando a doença hematológica de base é desconhecida. **Conclusão:** A hematopoese extramedular, raramente associada à EH, requer o diagnóstico diferencial com neoplasia, embora na maioria dos casos não necessite de tratamento posterior.

### 57 ESTUDO DE NOVOS BIOMARCADORES DE LESÃO RENAL PRECOZE EM PACIENTES ADULTOS COM ANEMIA FALCIFORME

Moura ATG<sup>a</sup>, Laurentino MR<sup>a</sup>, Santos TEJD<sup>a</sup>, Nogueira PMM<sup>a</sup>, Arruda ABL<sup>a</sup>, Machado RPC<sup>b</sup>, Machado CMG<sup>a</sup>, Sousa ABVG<sup>a</sup>, Lemes RPG<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

**Introdução:** A anemia falciforme (AF) é uma doença hereditária, causada por uma mutação circunstancial 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 aumenta a expressão de moléculas de adesão, causando lesão nos vasos sanguíneos. O quadro clínico na doença se caracteriza por episódios recorrentes de hemólises e de vaso-oclusão, gerando danos a múltiplos órgãos; o rim é um dos órgãos mais acometidos. A lesão renal geralmente tem início na infância, logo as alterações renais devem ser monitoradas precocemente 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 clearance de creatinina, não são capazes de prever a disfunção renal de forma precoce. Devido a isso tem-se a necessidade de estudar biomarcadores de dano renal precoce como 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. **Material e métodos:** Participaram do estudo 95 pacientes com AF (64 em uso de hidroxiureia e 31 sem uso de hidroxiureia) 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 enzimaímunensaio. O programa GraphPad Prism 5.0 foi usado para análise estatística. Valores de p < 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. **Resultados:** A média de idade foi 30 anos (18-55) e o sexo feminino predominou (56,85%). Os pacientes com AF apresentaram um aumento significativo de NGAL, KIM-1, MCP-1 (p < 0,05), proteinúria e albuminúria (p < 0,05) quando comparados ao grupo controle. Foi encontrada uma correlação significativa entre a dosagem de ureia e os biomarcadores KIM-1 (p = 0,0007) e NGAL (p = 0,0384). Em relação à creatinina, não foi observada correlação com qualquer biomarcador precoce de lesão renal proposto. Quando estratificados de acordo com os haplótipos, não foi encontrada diferença significativa nas concentrações de KIM-1, NGAL e MCP-1 nos pacientes com AF. **Discussão:** Os resultados obtidos demonstram que os pacientes com AF independentemente 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). **Conclusão:** Podemos inferir que os novos biomarcadores propostos são capazes de detectar precocemente a lesão renal em pacientes com AF quando comparados aos marcadores convencionais, que apresentaram detecção tardia da disfunção renal. Entretanto, mais estudos são necessários para verificar quais fatores estão envolvidos e podem influenciar nesses mecanismos.

### 58 ESTUDO DE PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO-DESIDROGENASE (G-6-PD) EM PACIENTES ATENDIDOS NO HEMONORTE, NATAL-RN

Silva LKF<sup>a</sup>, Gonçalves CAM<sup>b</sup>, Serafim ESS<sup>a</sup>, Braga EES<sup>a</sup>, Gois VGF<sup>a</sup>, Gonzaga MFG<sup>a</sup>, Moura ZMA<sup>a</sup>, Oliveira GHM<sup>a</sup>, Júnior GBC<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Hemoterapia e Hematologia do Rio Grande do Norte (HEMONORTE), Natal, RN, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

**Introdução:** A G-6-PD é uma enzima codificada por um gene localizado no cromossomo X, que exerce uma função importante no metabolismo eritrocitário, essencial na proteção das hemácias contra agentes oxidantes. Atualmente, mais de 400 variantes já foram descritas. Desde 2011 foi implantado no serviço o método semiquantitativo (teste de Brewer modificado), além do método qualitativo pelo teste de

redução de metemoglobinemia (teste de Brewer) já existente, esse usado atualmente com um método de triagem, em casos positivos para a deficiência de G-6-PD, com uma etapa posterior para a feitura do outro método semiquantitativo, o qual possibilita maiores informações sobre a gravidade da deficiência, observada através da análise do percentual de atividade normal da enzima. **Objetivo:** Investigar a deficiência de G-6-PD em uma população de pacientes com diversas suspeitas clínicas, como: anemias a esclarecer, hemoglobinopatias, icterícia neonatal e antes do início do tratamento com dapsona em pacientes com hanseníase. **Material e métodos:** De 29/12/2011 até 02/08/2019 foram analisadas 511 amostras de sangue colhidas em EDTA de pacientes atendidos no Hemonorte de ambos os sexos e de diversas idades. **Resultados:** A prevalência de deficiência de G-6-PD encontrada foi de 11,5%, dois casos (0,39%) desses associados à anemia falciforme. Na população brasileira a prevalência atualmente é de 2% a 10%. A atividade enzimática mostrou valores médios de  $25,28 \pm 18,55\%$  da atividade normal. **Conclusão:** Diante desses achados verificou-se a necessidade de serem mantidos esses métodos na rotina, uma vez que é uma técnica relativamente rápida e de baixo custo e fornece uma maior segurança nos resultados limítrofes da deficiência, evita falso-negativos, também favorece a investigação genética familiar e uma melhor orientação com relação aos riscos do uso de determinados alimentos e fármacos, além de uma melhor condução terapêutica nos casos de uma anemia hemolítica, o que torna evidente a importância desse aprimoramento no diagnóstico laboratorial neste serviço.

### 59 EVENTOS AGUDOS EM GESTANTE COM ANEMIA FALCIFORME: RELATÓRIO DA NECROPSIA

Matos JGV<sup>a</sup>, Silva JHDAE<sup>a</sup>, Oliveira LVS<sup>b</sup>, Soares-Silva S<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

<sup>b</sup> Hemocentro Regional de Uberaba/Fundação Hemominas, Belo Horizonte, MG, Brasil

**Objetivo:** Pessoas com doença falciforme podem apresentar eventos agudos, entre eles as alterações hepáticas, cujo diagnóstico diferencial inclui crise aguda de falcização hepática, sequestro hepático e colestase intra-hepática. O sequestro esplênico é também uma complicação potencialmente fatal, bem reconhecido e frequentemente diagnosticado em lactentes e crianças, porém raramente em pacientes adultos. A gravidez também apresenta maior taxa de complicações obstétricas, hematológicas e fetais. Este trabalho tem por objetivo relatar dados de necropsia de uma paciente com doença falciforme que apresentava as condições acima. **Relato de caso:** Paciente de 20 anos, feminina, com queixas de disúria e urina concentrada com rajadas de sangue havia dois dias, associada a um episódio de febre de 38°C. Referia gravidez 16 semanas. Evoluiu com quadro algico grave generalizado, anemia, sem evidência de hemólise, enzimas hepáticas aumentadas, aspartato aminotransferase (AST): 973 IU/L e alanina aminotransferase (ALT): 253,53 IU/L, fosfatase alcalina e gama GT discretamente alteradas, aumento da bilirrubina direta (41,351 mg/dL), exames de hemostasia incoaguláveis e discreta alteração renal. Mesmo com todas as medidas terapêuticas apropriadas, após quatro dias, evoluiu para óbito. Foi feita necropsia, após a permissão da família, e foram evidenciados: baço: 350 g, hiperplasia da polpa vermelha com abundantes hemácias falcizadas. Fígado: áreas de necrose confluentes de hepatócitos, leve degeneração hidrópica de hepatócitos difusamente e leve infiltração periportal de linfócitos e plasmócitos; presentes acúmulos de hemácias falcizadas nos sinusoides. Útero: gravídico; vilosidades placentárias com infarto, esparsas hemácias falcizadas no espaço sanguíneo materno; membranas placentárias e cordão umbilical sem alterações e órgãos fetais normais. **Discussão:** Pessoas com doença falciforme podem apresentar alterações hepáticas agudas causadas pelo processo de falcização, o diagnóstico diferencial inclui crise aguda de falcização, sequestro hepático e colestase intra-hepática. Na crise aguda de falcização, a AST e ALT raramente excedem 300 IU/L. Bilirrubina sérica eleva-se em torno de 15 mg/dL. O processo é autolimitado e reverte-se com analgesia e hidratação. O sequestro hepático caracteriza-se por queda no hematócrito, aumento dos reticulócitos e pouca alteração das enzimas hepáticas. Já a colestase intra-hepática é resultante do processo de falcização intrassinosoidal, hipoxemia e isquemia dos hepatócitos e tem como consequência edema dos hepatócitos e colestase intracanalicular. A

dosagem sérica de ALT varia de 34 a 3070 IU/L e a dosagem sérica de AST varia de 100 a 6680 IU/L. Achado característico é a acentuada elevação da bilirrubina, com predomínio de bilirrubina conjugada. No caso relatado observamos que os dados laboratoriais de colestase intra-hepática foram evidenciados e a necropsia corroborou esse diagnóstico. Um dado não diagnosticado clinicamente foi o sequestro esplênico, que apesar de ser raro nessa faixa etária foi evidenciado na necropsia. Os dados da necropsia apontaram alterações placentárias e ausência de má-formação fetal. **Conclusão:** A necropsia pode confirmar, refutar, esclarecer, modificar ou estabelecer diagnósticos. Neste caso, ela confirmou o diagnóstico da doença hepática e permitiu diagnosticar o sequestro esplênico.

### 60 GÊMEAS UNIVITELINAS PORTADORAS DE S $\beta$ TALASSEMIA COM CURSOS CLÍNICOS DIFERENTES ACOMPANHADAS PELA FUNDAÇÃO HEMOAM-AM

Albuquerque CCMEX<sup>a</sup>, Gonçalves MS<sup>b</sup>, Neto JPM<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

<sup>b</sup> Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

**Introdução:** A anemia falciforme (AF) é um distúrbio hereditário da síntese de hemoglobina caracterizado por anemia hemolítica grave ao longo da vida, frequentes crises dolorosas e danos crônicos aos órgãos. **Objetivo:** Apresentar um caso raro de gêmeas monozigóticas, de 14 anos, portadoras de anemia falciforme coexistente com beta talassemia que descrevem crises dolorosas assíncronas de diferentes frequências e gravidades. **Métodos:** Diagnóstico e acompanhamento pela Fundação Hemoam desde os 2 anos com o genótipo S $\beta$ Talassemia, ambas em uso de hidroxiureia regular havia 2 anos. **Resultados:** SCS, 1ª gemelar, apresentou média de 2 crises vaso-oclusivas/ano, porém até os 8 anos apresentou diversas intercorrências infecciosas, como amigdalite e sinusopatia de repetição, internações hospitalares e necessidade transfusional de no máximo 1 transfusão/ano. Seu último perfil de hemoglobinas apresentou 5,9% de HbA2 e 15,7% de HbFetal SCS, 2ª gemelar, apresentou-se mais sintomática, com diversos episódios de crises dolorosas predominantemente em abdome e MMII, com média de 5 vezes ao ano. Também apresentou intercorrências infecciosas como pneumonia e amigdalite e atualmente está sendo investigada para alterações ósseas em quadril (necrose asséptica?). Apresentou 2 episódios de aplasia transitória aos 13 e 14 anos, contudo sem diagnóstico para parvovírus B19. Tem atualmente resolução espontânea e com aumento da necessidade transfusional, de 1 a 2 transfusões/ano. Seu último perfil de hemoglobinas apresentou 6,5% de HbA2 e 13,8% de HbFetal. **Conclusão:** O estudo apoia o conceito de que fatores não hereditários são importantes contribuintes para a frequência e severidade de crises dolorosas e outras comorbidades na anemia falciforme. A importância da diversidade clínica na DF, mesmo em indivíduos gêmeos, demonstra claramente a necessidade de elucidar quais fatores moduladores, sejam eles ambientais, genéticos ou farmacológicos, podem exercer maior influência na fisiopatologia e orientar assim um melhor acompanhamento e intervenção adequada perante as complicações que possam advir. **Palavras-chave:** Anemia falciforme; doença falciforme; hemoglobinopatias; manifestações clínicas.

### 61 GÊMEOS BIVITELINOS E IRMÃ GERMANA PORTADORES DE S $\beta$ TALASSEMIA E COMPORTAMENTO CLÍNICO DISTINTO: RELATO DE CASO

Albuquerque CCMEX<sup>a</sup>, Gonçalves MS<sup>b</sup>, Neto JPM<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

<sup>b</sup> Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

**Introdução:** A doença falciforme (DF) tem manifestações clínicas variáveis, decorrentes de anemia hemolítica, vaso-oclusão e processo inflamatório, acarreta dores agudas ou crônicas e injúria de órgãos. **Objetivo:** Relatar o caso clínico de gêmeos heterozigóticos e irmã ger-

mana, etnia negra, procedentes de Óbidos, estado do Pará, residentes atualmente em Manaus-AM, portadores de doença falciforme (DF), com genótipo S $\beta$ Talassemia. **Métodos:** Acompanhamento desde 10 anos, foram diagnosticados com genótipo S $\beta$ Talassemia por triagem familiar, devido à irmã com o mesmo diagnóstico. **Resultados:** O 1º gêmeo, FPS, 34 anos, trabalha como autônomo, tem quadro clínico leve a moderado sem necessidade de transfusões e/ou internações e não faz uso de hidroxiureia. Seu último perfil de hemoglobina apresentou concentração de 13,7% para HbFetal e 5,1% para HbA2. O 2º gêmeo, VPS, 34 anos, agricultor, apresentou crises dolorosas frequentes durante sua infância e adolescência, com histórico de diversas internações hospitalares, devido principalmente a esplenomegalia, esplenectomia aos 5 anos, colelitíase e colecistectomia aos 22 anos. Iniciou uso de hidroxiureia havia 3 anos, com melhoria significativa dos sintomas, com diminuição da intensidade e frequência dos eventos vaso-oclusivos. Seu último perfil de hemoglobina apresentou concentração de 22,6% para HbFetal e 4,9% para HbA2. O 3º gêmeo, CPS, 41 anos, etnia negra, doméstica, teve diagnóstico tardio aos 17 anos. Referiu cerca de 3 abortamentos anteriores até uma gestação de alto risco levada a termo aos 24 anos, apresenta várias crises dolorosas ao ano, principalmente dores em MMII e lombalgia, necrose asséptica de cabeça do fêmur, úlcera de maléolo de longa evolução havia mais de 15 anos, recebe 2 transfusões sanguíneas/ano. Segue em uso de hidroxiureia há 10 anos. Seu último perfil de hemoglobina apresentou concentração de 16,9% para HbFetal e 5,3% para HbA2. **Conclusão:** Variabilidade clínica de DF, mesmo gemelares, os pacientes apresentam manifestações clínicas muito diferentes, vários fatores já foram demonstrados como moduladores dessas manifestações, sejam alterações hematológicas, bioquímicas, marcadores inflamatórios ou genéticos, assim como características socioeconômicas e demográficas. **Palavras-chave:** Anemia falciforme; doença falciforme; hemoglobinopatias; manifestações clínicas.

## 62 HEMATOPOESE EXTRAMEDULAR ESPLÊNICA EM CAMUNDONGOS FALCÊMICOS BERKELEY: DESCRIÇÃO DAS CÉLULAS HEMATOPOÉTIAS PRESENTES NO BAÇO E NA MEDULA ÓSSEA

Rós FA<sup>a</sup>, Rossetti R<sup>a</sup>, Bianco TM<sup>b</sup>, Milhomens J<sup>a</sup>, Costa PNM<sup>a</sup>, Pereira-Martins DA<sup>b</sup>, Palma PVB<sup>a</sup>, Covas DT<sup>a,b</sup>, Pontes LLF<sup>b</sup>, Kashima S<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hemocentro de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

**Introdução:** O camundongo Berkeley (BK-SS) é um modelo *knockout* transgênico, homocigoto nulo para as  $\alpha$  e  $\beta$ -globinas murinas e capaz de expressar as  $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$  e  $\beta$ S-globinas humanas. Esse modelo mimetiza em vários aspectos um fenótipo severo da anemia falciforme (AF) humana. Entre as similaridades hematológicas com os pacientes humanos estão a falcização das hemácias, hemólise intravascular, reticulocitose, anemia grave e leucocitose. A doença no murino decorre em hematopoese exuberante como na AF humana, porém os sítios hematopoéticos são distintos. O BK-SS responde ao estresse hematopoético com uma eficiente esplenomegalia e hematopoese extramedular esplênica, diferente dos humanos, que sofre uma atrofia fibrótica progressiva com asplenia virtual na fase adulta. Entretanto, pouco se sabe sobre essa migração da hematopoese em relação à frequência de células-tronco hematopoética (HSC), progenitores mielóides (PM) e populações celulares da eritropoese terminal nos sítios hematopoéticos desse modelo. **Objetivo:** Caracterizar, por imunofenotipagem, a frequência das populações celulares envolvidas na hematopoese e na eritropoese terminal nos nichos hematopoético intramedular e extramedular esplênico do BK-SS (n = 3) e controles C57BL/6J (C57) (n = 3) adultos. **Métodos:** A análise estatística usou o teste de Mann-Whitney com nível de significância de 5%. **Resultados:** A análise sanguínea dos BK-SS revelou anemia microcítica hipocrômica (HCT 19,67%, VCM 41,67 fm<sup>3</sup>, CHCM 29,93 g/dL), reticulocitose (40,63%) e leucocitose (GB 14,37 x 10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>). As frequências celulares da MO do BK-SS revelaram um maior número de células Lin<sup>-</sup>Sca-1<sup>+</sup>c-KIT<sup>+</sup> (LSK) (0,343%), HSC *short term* (ST-HSC) (0,043%) e menor número de HSC *long term* (LT-HSC) (0,036%) frente ao C57 (0,280% de LSK, 0,031% de ST-HSC e 0,056% de LT-HSC). A população de progeni-

tores mielóides comuns (CMP) também foi menos frequente na MO do BK-SS (0,085%) do que no C57 (0,273%). Foram encontrados 0,118% de proeritroblastos (pE), 1,103% de eritroblastos basofílicos (eB), 2,093% de eritroblastos policromáticos (eP), 10,620% de eritroblastos ortocromáticos (eO), 9,387% de reticulócitos e 6,660% de eritrócitos maduros (eM) na MO do BK-SS e 0,008% de pE, 0,149% de eB, 0,577% de eP, 2,407% de eO, 0,420% de reticulócitos e 2,813% de eM no C57. A população celular esplênica do BK-SS mostrou uma maior frequência de LSK (0,087%), de ST-HSC (0,012%) e de LT-HSC (0,019%) comparada ao C57 (0,011% de LSK, 0,004% de ST-HSC e 0,002% de LT-HSC). Foi encontrada maior frequência de PM (0,780%), CMP (0,011%), progenitores de granulócitos e monócitos (GMP) (0,007%) e progenitores de megacariócitos e eritrócitos (MEP) (0,727%) no baço do BK-SS comparado ao C57 (0,094% de PM, 0,002% de CMP, 0,001% de GMP e 0,078% de MEP). Os eritroides terminais apareceram em maior frequência no baço dos BK-SS, com 0,403% de pE, 3,353% de eB, 5,313% de eP, 21,267% de eO, 16,100% de reticulócitos e 5,890% de eM frente a 0,003% de pE, 0,007% de eB, 0,014% de eP, 0,046% de eO, 0,054% de reticulócitos e 2,410% de eM do C57. Adicionalmente, o baço do BK-SS apresentou peso médio maior (1,017g) comparado ao C57 (0,12g). **Conclusão:** As frequências celulares descritas, assim como o peso do baço do BK-SS, indicam que existe hematopoese e eritropoese extramedular esplênica, porém a MO continua a ser um importante sítio de hematopoese e eritropoese nos BK-SS adultos. **Apoio financeiro:** Capes, CTC (2013/08135-2); INCTC (465539/2014-9), Fundherp.

## 63 HEME INDUZ A EXPRESSÃO E A ATIVAÇÃO DO FATOR TECIDUAL HEMATOPOÉTIAS DEPENDENTE DA SINALIZAÇÃO DE TLR4 E DA ATIVIDADE PDIA3

Hounkpe BW<sup>a</sup>, Santos MND<sup>b</sup>, Costa FF<sup>c</sup>, Paula EV<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Fisiopatologia Médica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>c</sup> Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Campinas, SP, Brasil

**Introdução:** Evidências recentes mostram que o heme livre é mediador relevante da patogênese da hipercoagulabilidade observada em doenças hemolíticas. Embora o heme seja um modulador já conhecido da expressão do fator tecidual (F3) em células endoteliais humanas e em monócitos murinos, seus efeitos na expressão e ativação (descrição) do F3 em monócitos humanos são menos caracterizados. **Objetivos:** (I) Caracterizar o efeito da heme na expressão e ativação do F3 em monócitos humanos; e (II) avaliar a contribuição da descrição do F3 através da ativação de PDIA3 para a hipercoagulabilidade induzida pelo heme. **Métodos:** PBMCs foram isolados do Buffy coat de doadores de sangue e estimulados com heme ou veículo para avaliar a expressão do mRNA do F3 (5 x 10<sup>6</sup> células; 4h). A atividade funcional do F3 e do PDIA3 foi avaliada em 2 x 10<sup>6</sup> monócitos após 4h de incubação com heme e veículo. A atividade do F3 foi determinada com um ensaio baseado na avaliação da atividade do fator X e a atividade de PDIA3 foi avaliada por comercial. O estudo foi feito de acordo com a declaração de Helsinque e aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual de Campinas (CAAE 46853115.4.0000.5404). **Resultados:** Heme na concentração de 5  $\mu$ M induziu um aumento significativo da expressão gênica de F3 quando comparado com o veículo (9,33  $\pm$  5,25 vs. 1,24  $\pm$  0,4437 para heme e veículo respectivamente; p = 0,01). Quando comparado com o veículo, a heme aumentou a atividade do F3 (0,57 vs. 1,6 para veículo e heme 5  $\mu$ M respectivamente; p = 0,04) e esse efeito foi potencializado pelo pré-tratamento com TNF- $\alpha$  (5,2 vs. 17,11 para veículo+TNF 2 ng/mL e heme 5  $\mu$ M + TNF 2 ng/mL; 0,007). A inibição do TLR4 pelo Tak-242 reduziu a atividade do F3 induzida pelo heme (7,06 vs. 12,9 para heme 5  $\mu$ M + Tak-242 e heme 5  $\mu$ M; p = 0,02). Heme também induziu atividade de PDIA3 (295973 vs. 394049 para veículo e heme 5  $\mu$ M; p = 0,03) de forma dependente do TLR4 (267943 vs. 425321 para heme 5  $\mu$ M + Tak-242 e heme 5  $\mu$ M; p = 0,04). **Conclusão:** Demonstramos neste trabalho que o heme é capaz de induzir a expressão e a atividade do F3 em células hematopoéticas humanas de uma forma dependente do TLR4. Esse efeito foi potencializado por estímulo inflamatório. Além disso, heme também parece desencadear a descrição do F3 via ativação do PDIA3. Essa observação precisa ser confirmada por estudos adicionais.

## 64 HEMOTERAPIA EM PESSOAS COM ANEMIA FALCIFORME EM USO OU NÃO DE HIDROXIUREIA

Sgarbi AKG<sup>a</sup>, Ivo ML<sup>a</sup>, Almeida RGD<sup>a</sup>, Ludwig I<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul (UEMS), Dourados, MS, Brasil

**Introdução:** A doença falciforme tem sido considerada um problema de saúde pública no Brasil, pela sua importância epidemiológica diante da alta prevalência de casos. **Objetivo:** Avaliar o efeito da hemoterapia em pacientes com anemia falciforme antes e após o uso de hidroxiureia (HU). **Material e métodos:** Estudo observacional, analítico do tipo coorte com dados retrospectivos coletados entre fevereiro e abril de 2019, em prontuários de pacientes com diagnóstico de anemia falciforme, homozigotos (HbSS), atendidos em um hospital público de Campo Grande-MS com recorte temporal de quatro anos antes e terceiro e quarto ano depois do uso de HU. Os dados foram analisados pelo teste exato de Fisher e de Wilcoxon para um nível de significância de 5%. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul sob o parecer número 3.229.202. **Resultados:** Identificaram-se dez pacientes em atendimento regular. Foram 24 internações por dor e, dessas, 20 receberam transfusão. Um paciente que recebia transfusão sanguínea regular foi o que menos necessitou de internação, com duas, uma por febre, palidez e icterícia e a outra por diarreia, ambas antes do uso de HU. A porcentagem de transfusões antes do uso de HU foi de 100% comparado com o início dessa medicação (66,67%). A média de hemoglobina foi 7,74 mg/dL, com 13,86% de hemoglobina fetal (HbF) e 23,51% de hematócrito antes do uso de HU. Após o uso, obteve-se a média de 8,69 mg/dL de hemoglobina, com 13,96% de HbF e 24,26% de hematócrito. Quanto ao nível de ferritina sérica, todos estavam acima de 1.000 ng/mL e, desses, quatro passaram a usar quelante após o uso de HU. **Discussão:** Pacientes com anemia falciforme com quantidade de ferritina acima do parâmetro de normalidade apresentam mais quadros de crises vaso-oclusivas, disfunções orgânicas e maior mortalidade do que pacientes com nível de ferritina menos de 100 ng/mL. Quanto ao tipo de quelante, dois pacientes usavam Desferal antes HU e após passaram a usar Deferasirox. Nesses que usaram Desferal, somente em um prontuário continha anotação de pedido de avaliação oftalmológica após o uso do quelante, que diagnosticou perda auditiva tipo condutiva grau leve em ouvido direito. Em pacientes que usam desferroxamina é necessário acompanhamento das acuidades auditiva e visual anualmente, com avaliação antes do início do tratamento, pois podem ocorrer neurite óptica, catarata, cegueira e surdez. Após diagnosticada tal complicação, o paciente passou a usar Deferasirox. O método de ressonância magnética pela técnica do T2\* tem sido o exame diagnóstico e seguimento de escolha, quando comparado a dosagem de ferritina sérica e outros exames, pois esse também avalia a deposição de ferro cardíaca que pode levar a óbito quando em sobrecarga. Não foram constatados pedido e laudo que indicasse feitura da RNM nos pacientes desse estudo. **Conclusão:** A transfusão sanguínea é um recurso terapêutico eficaz para evitar complicações decorrentes da doença. Mas a sobrecarga de ferro decorrente de repetidas transfusões pode agravar o quadro do paciente. Essa pesquisa traz uma reflexão sobre as terapêuticas aplicadas aos pacientes com anemia falciforme com o intuito de propor estratégias interdisciplinares voltadas a uma assistência mais efetiva para promover uma melhor qualidade de vida e minimizar possíveis complicações da patologia.

## 65 HOSPITAL ADMISSIONS OF PATIENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA IN THE BRAZILIAN UNIFIED HEALTH SYSTEM IN CAMPINAS FROM 1999 TO 2017: A PRELIMINARY REPORT

Alagbe AE<sup>a</sup>, Corozolla W<sup>b</sup>, Teixeira LS<sup>b</sup>, Coelho RP<sup>b</sup>, Cotta ECF<sup>b</sup>, Santos MNND<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Hemoglobinopatias, Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Laboratório de Lípidos, Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental (NMCE), Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

**Objective:** To characterize the hospital admissions of sickle cell anemia (SCA) patients in Campinas in the Brazilian Unified Health System be-

tween 1999 and 2017. **Methods:** A descriptive cross-sectional study based on data from the Brazilian Unified Health System (SUS) for Campinas, São Paulo State from 1999 to 2017. Data on hospital admissions with a principal diagnosis of code D57.0 (SCA with crisis) and D57.1 (SCA without crisis) based on the international Disease Classification version 10 (ICD-10). The parameters extracted included age, gender, years (YoA), months (MoA), and duration of admission (DoA). The patients were categorized as children (< 12 yrs), adolescents (12-18 yrs) and adults (> 18 yrs). **Results:** Between 1999 and 2017, of the 2,568 admissions of individuals with SCA [1,294 (50.4%) SCA with crisis and 1,274 (49.6%) SCA without crisis], there were 1,300 males and 1,268 females with mean ages 18.48 ± 11.03 and 19.45 ± 11.51 years, respectively, p = 0.0585 and DoA 4.55 ± 3.59 and 5.31 ± 5.12 days, respectively, p = 0.125. SCA with crisis group had a higher mean age than SCA without crisis (22.9 ± 10.22 vs 14.96 ± 10.88 yrs, p < 0.0001), and had a longer DoA (5.48 ± 4.96 vs 4.37 ± 3.73 days, p < 0.001). For the D57.0 group, the 632 males had a shorter mean DoA than the 662 females (4.89 ± 4.01 vs 6.03 ± 5.61 days) p = 0.0044; and for the D57.1 group, DoA did not differ for the 668 males and 606 females. There were more adults than adolescents and children (1,308, 539 and 721, respectively). Interestingly, both adult and adolescent groups had longer DoA (5.50 ± 5.09 and 5.23 ± 4.41 days, respectively) than children (3.67 ± 2.48 days) p < 0.0001 for each comparison. While more adults were admitted in the D57.0 group, more children were admitted in the D57.1 group. Adults and adolescents had longer DoA than children in the D57.0 (p < 0.0001 for each comparison), while adolescents stayed longer than adults in the D57.1 group. In both groups, there was a significant association between the age stratification and gender,  $\chi^2 = 10.68$ , df = 2, p = 0.0048. During the period under review, 1999, 2000 and 2003 had the lowest annual hospitalizations (20, 70 and 93, respectively), while 2006, 2015 and 2017 had the highest admissions (216, 182 and 193, respectively). The peak monthly hospitalizations (252, 204 and 254) were in May, August and October, respectively, while the lowest admissions (183, 188 and 199) were in January, February and June, respectively. **Discussion:** This study, although preliminary, characterized the hospitalization of patients with SCA in Campinas, showing that the patients with crises stayed longer on admission than those without crisis. Also, adults had more hospitalizations than adolescents and children, and adults stayed in the hospital longer than children with SCA. One reason for this difference may be that adults would opt for self-care before presenting to hospitals with a more grievous disease state featuring co-morbidities and chronic complications. The next step in this study will be to correlate the data obtained with the climate variations observed during the period under review.

## 66 IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO MOLECULAR PARA MUTAÇÕES QUE OCASIONAM FENÓTIPO LEVE DE HB S/ BETA+ TALASSEMIA E HBA2 BORDERLINE

Oliveira MD<sup>a</sup>, Souza RF<sup>a</sup>, Bernardes LG<sup>a</sup>, Ramos VS<sup>a</sup>, Pimentel RA<sup>b</sup>, Grilo PMS<sup>a</sup>, Bacani PMC<sup>a</sup>, Araújo TPT<sup>b</sup>, Belini-Júnior E<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus de Três Lagoas (UFMS/CPTL), Três Lagoas, MS, Brasil

<sup>b</sup> Laboratório do Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Apae de Anápolis, Anápolis, GO, Brasil

**Objetivo:** Demonstrar a importância do diagnóstico molecular na caracterização de mutações que ocasionam fenótipo leve de Hb S/beta+ talassemia e HbA<sub>2</sub> borderline. **Material e métodos:** Foram enviadas ao Laboratório de Genética da UFMS/CPTL amostras de uma família, procedente da Apae Anápolis-GO, em que o probando apresentava resultado de Hb A (35,2%) e Hb S (42,5%) com dúvidas de diagnóstico entre o traço para Hb S e Hb S/beta+ talassemia. O diagnóstico laboratorial envolveu análises eletroforéticas (pH alcalino e ácido), cromatográficas (HPLC - Ultra2, Trinity Biotech, Kit Resolution) e métodos de biologia molecular [PCR-RE e sequenciamento do gene HBB (beta globina), sequenciador 3730xl DNA analyser]. **Resultados:** O pai (33 anos) apresentou perfil eletroforético (alcalino e ácido) Hb AS e perfil cromatográfico (HbA<sub>0</sub> = 45,4%; Hb S = 36,1%; HbA<sub>2</sub> = 3,3%; HbF = 0,5%); a mãe (38 anos) com perfil eletroforético (alcalino e ácido) Hb AA e perfil cromatográfico (HbA<sub>0</sub> = 77,8%; HbA<sub>2</sub> = 3,4%; HbF = 1,6%); probando (9 anos) com perfil eletroforético (alcalino e ácido) Hb SA e perfil cromatográfico (Hb S = 42,5%; HbA<sub>0</sub> = 35,2%; HbA<sub>2</sub> = 5,1%; HbF = 1,8%). Pela análise de PCR-RE

para Hb S foi encontrado em ambos, pai e filho, um alelo mutado para Hb S. O resultado do sequenciamento do gene *HBB* demonstrou a presença de um alelo mutante HBB:c.-151C > T, na mãe e probando, que corresponde à mutação -101 C > T de beta+ talassemia silenciosa; e a HBB:c.20A>T, correspondente a Hb S, no probando. **Discussão:** A partir do probando, as análises eletroforéticas e cromatográfica evidenciaram a concentração de Hb S maior do que a Hb A e sugeriram Hb S/beta+ talassemia, o que foi comprovado pela análise molecular. A gravidade clínica das interações de Hb S com beta talassemia é dependente do tipo de mutação presente no alelo beta talassêmico. Estudos da mutação -101 C > T, em pessoas com beta talassemia heterozigota, têm demonstrado ausência de alterações hematológicas, bem como o aumento da HbA<sub>1c</sub>; apresentam somente Hb A<sub>2</sub> com concentrações borderline, o mesmo perfil encontrado na mãe. Não existe relato na literatura da mutação -101 C>T de beta+ talassemia em interação de Hb S/beta talassemia, tal mutação confere ao probando ausência de sintomas clínicos que poderiam estar presente em casos de S/beta+ talassemia de mutações mais graves. Os fenótipos de Hb S/beta talassemia podem ser classificados conforme a concentração de Hb A e quanto maior a sua concentração, maior será a inibição dos processos de polimerização da HbS e falcação dos eritrócitos, confere características clínicas mais brandas da doença falciforme (DF). Devido à alta frequência da Hb S e às possíveis interações com outras hemoglobinopatias, diferentes genótipos podem ser formados e fenótipos complicadores podem gerar desafios em diagnóstico e conduta clínica. **Conclusão:** A mutação -101 C>T é o primeiro relato de interação com a Hb S, confere forma leve de Hb S/beta+ talassemia que pode ser classificada como tipo IV (HbA de 25% a 45%). Devido à variabilidade clínica presente em pessoas com DF, os preditores moleculares da gravidade da doença são úteis para orientar as escolhas terapêuticas e o diagnóstico molecular é fundamental para determinar a influência genética na gravidade da doença.

### 67 IMPORTÂNCIA DO ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO NA DIFERENCIAÇÃO ENTRE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA E ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE – CASO CLÍNICO

Mendes PVT, Campos DPG, Santos ES, Vargas TA, Silva RE, Godinho MF, Mesquita LF, Silva DC, Bittencourt LMR, Rabelo IB

Hospital Universitário Alzira Velano, Alfenas, MG, Brasil

**Objetivos:** Relatar o caso de uma paciente com suspeita de anemia hemolítica autoimune (AHAI) diagnosticada com anemia megaloblástica a partir do esfregaço de sangue periférico. **Material e métodos:** Consulta de prontuário médico e base de dados PubMed. **Relato de caso:** Mulher, 38 anos, com tireoidite de Hashimoto controlada, internada com hepatite aguda após terceiro dia de Ciprofloxacino prescrito por persistência do úraco. Não tinha hemogramas prévios e encontrava-se assintomática antes do antibiótico. Foi admitida com náuseas e vômitos, astenia e dispneia aos grandes esforços. Exame físico com icterícia e colúria discretas, palidez 3+/4+, abdome livre. Exames laboratoriais: hemoglobina (Hb) 6,5 g/dL, hematócrito (Ht) 18,9%, VCM 104 fL, leucócitos 2700/mm<sup>3</sup>, segmentados 1215/mm<sup>3</sup>, plaquetas 138.000/mm<sup>3</sup>, DHL 10010 UI, bilirrubina total 3,85 mg/dL, indireta 3,42; reticulócitos 29.120/mm<sup>3</sup>; teste de anti-globulina direto (TAD) reagente em gel; AST 168 e ALT 92 mg/dL; FAN, anticorpos para hepatite autoimune e cobalamina ainda sem resultados disponíveis. Esfregaço de sangue periférico: anisocitose de hemácias sem eritroblastos, predomínio de macroalócitos; neutrófilos hipersegmentados (78% com ≥ 6 segmentações). A pulsoterapia inicialmente indicada pela equipe de clínica médica sob suspeita de AHAI foi proscrita e feita cianocobalamina 5.000 UI, IM, 3x semana. Após dois dias de administração, houve melhora do eritograma e dos sintomas (Hb 6,9/Ht 20,5) com normalização das transaminases. A paciente recebeu alta e após três doses de cianocobalamina, houve melhora do hemograma (Hb 7,9/Ht 25,1; leucócitos 5260, segmentados 1893; plaquetas 152.000). Após oito semanas (cianocobalamina 5.000 UI/semana) houve normalização da Hb (13,4), das provas de hemólise (inclusive haptoglobina) e transaminases. FAN, HIV e anticorpos para hematite autoimune foram não reagentes; B12 104 pg/mL; anticorpo antifator intrínseco e anticélula parietal reagentes, fechou-se o diagnóstico de anemia perniciosa. O TAD continua positivo, sem queda da Hb ou alteração das provas de hemólise. **Discussão:** Considerando anemia hemolítica com TAD positivo em mulher jovem, a hipótese de AHAI primária ou secundária deve ser levantada. Neste caso, o Ciprofloxacino foi correlacionado à hepatite medicamentosa, mas não à AHAI secundária à droga, conforme revisão de

literatura. Embora a feitura do TAD em gel poliespecífico aumente a sensibilidade do teste, existem causas bem documentadas de falso-positivo (presença de imunoglobulinas não específicas, HIV, síndrome antifosfolípide ou técnica inadequada, por exemplo). A acurácia de neutrófilos hipersegmentados associados à elevação de DHL supera 90% para o diagnóstico de anemia megaloblástica e iniciar cianocobalamina parenteral em detrimento do corticosteroide foi eficaz e muito menos prejudicial à paciente. A paciente não teve novos episódios de anemia, hemólise ou outras intercorrências após três meses do evento. **Conclusão:** Agir com cautela e conter condutas impulsivas minimiza os efeitos adversos de tratamentos precipitados. Apesar de todo o arsenal tecnológico atual, o esfregaço de sangue periférico ainda é essencial na avaliação das anemias. Precisamos resgatar a análise corriqueira do esfregaço de sangue periférico como ferramenta preciosa que é no estudo das anemias de etiologia ainda obscura.

### 68 INFLUÊNCIA DA CONTAGEM DE LEUCÓCITOS NO PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Americo MCM<sup>a</sup>, Lisboa EFNS<sup>a</sup>, Prado GMO<sup>a</sup>, Medeiros JFP<sup>b</sup>, Soares A<sup>b</sup>, Fleury MK<sup>a</sup>, Serrão LW<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Introdução:** A doença falciforme (DF) é uma doença genética associada à produção da hemoglobina S (HbS) que na sua forma desoxigenada gera polímeros que deformam os eritrócitos. Entre as complicações dessa doença, podemos citar os eventos vaso-oclusivos e a intensa hemólise das hemácias. Esses episódios contribuem para o agravamento do quadro, levam a morbidades como: acidente vascular cerebral (AVC), osteonecrose, síndrome torácica aguda (STA), úlcera de perna, entre outros. Os principais indicadores laboratoriais da gravidade da doença são: lactato desidrogenase (LDH), número de leucócitos e a taxa de hemoglobina (Hb). Dados da literatura descrevem que o aumento de leucócitos está relacionado a um fator de risco para morte relacionada a DF. A leucocitose também foi associada ao aumento da gravidade e da frequência das seguintes morbidades: AVC, STA, infarto cerebral silencioso e nefropatia. **Objetivo:** Avaliar o perfil e a frequência de morbidades em pacientes com DF de acordo com a contagem de leucócitos e o grau de hemólise com o intuito de identificar possíveis influências desses parâmetros na gravidade da doença. **Material e métodos:** Trinta e cinco pacientes com DF (CAAE 12650013.8.3001.5257) foram analisados neste trabalho. O hemograma foi feito no aparelho ABX pentra 60 C+ Horiba, quantificou a hemoglobina (valor de referência: 12-16 g/dL) e leucócitos (valor de referência: 4,5-1,0 x 10<sup>9</sup> L). O grau de hemólise desses pacientes foi indicado através da análise do LDH (valor de referência 200-480 U/L). A análise dos 35 prontuários foi feita para identificar os achados clínicos dos pacientes. **Resultados:** Todos os pacientes apresentaram hemoglobina abaixo do valor de referência e confirmaram a anemia. A análise dos parâmetros de hemólise (LDH) e contagem de leucócitos apresentou uma correlação positiva pelo teste de Person ( $r$  0,34 e  $p$  0,045), indicou que esses parâmetros podem cooperar entre si. A partir dessa correlação dois grupos de pacientes foram formados: pacientes que apresentam contagem de leucócitos normais e aumentados. Verificou-se que a síndrome torácica aguda, o acidente vascular cerebral e o osteonecrose se mostraram com maior frequência em pacientes com leucócitos dentro da normalidade, de maneira oposta à descrita na literatura. Entretanto, nos que têm leucocitose, observamos aborto, insuficiência cardíaca e miocardiopatia dilatada. Em ambos os grupos, priapismo e úlcera de perna apresentaram a mesma frequência. **Conclusão:** Os pacientes com diferentes índices leucocitários apresentam perfis clínicos distintos para a amostragem de pacientes.

### 69 INFLUÊNCIA DA HEMOGLOBINA FETAL NOS ASPECTOS CLÍNICOS E HEMATOLÓGICOS NA ANEMIA FALCIFORME: RELATO DE CASO

Bernardes LG, Oliveira MD, Ramos VS, Souza RF, Grilo PMS, Belini-Júnior E

Laboratório de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus de Três Lagoas (UFMS/CPTL), Três Lagoas, MS, Brasil

**Objetivo:** Investigar a presença de anemia hereditária em indivíduo adulto com queixa de cansaço físico, dispneia, taquicardia e dores

leves no corpo após atividades físicas sem o conhecimento de causa. **Material e métodos:** Estudo descritivo do tipo relato de caso de indivíduo adulto com suspeita de anemia. Amostra foi enviada por solicitação médica para investigação de anemia hereditária. Análises para o diagnóstico de Hb anormais envolveram: análise da morfologia eritrocitária, teste de fragilidade osmótica, eritrograma, contagem de reticulócitos, eletroforese alcalina e ácida, cromatografia líquida em alta performance (HPLC) (Ultra2 Resolution, Trinity Biotech) e análise molecular de PCR-RE para HbS. Análises bioquímicas também foram feitas: lactato desidrogenase (LDH) e bilirrubina total (BT) e frações (BI e BD). **Resultados:** Paciente masculino, 27 anos, negro, negou diagnóstico prévio de Hb anormal pela triagem neonatal (TN). Nunca recebeu transfusões sanguíneas e não usa medicação regular. Relata ausência de internações hospitalares e complicações clínicas durante a infância e adolescência. A queixa atual é de cansaço físico, dispnéia, taquicardia e dores leves no corpo após corrida moderada. Exames laboratoriais evidenciaram: E ( $2,62 \times 10^6 \mu\text{L}$ ), Hb (9,4 g/L), Hct (26,7%), VCM (102 fL), HCM (36,1 pg), RDW (12,6%) e reticulócito (7%). O esfregaço sanguíneo evidenciou a presença de macrófocitos policromáticos (1+), poiquilocitose com drepanócitos (2+) e leptócitos (1+). Perfil eletroforético (alcalino e ácido) Hb SS+F e perfil cromatográfico Hb SS+F (Hb S = 77,2%; HbA<sub>2</sub> = 4,5%; HbF = 15,4%). A análise molecular, por PCR-RE para Hb S, evidenciou uma mutação em homozigose. Exames bioquímicos evidenciaram: LDH (717 U/L), BT (2,2 mg/dL), BD (0,4 mg/dL) e BI (1,8 mg/dL). **Discussão:** O indivíduo foi diagnosticado com anemia falciforme (AF) e Hb F de 15,4%. O quadro de anemia moderada, ocasionada pela condição hereditária e caracterizada por hemólise crônica, é explicado pelos achados laboratoriais. A Hb F é um dos moduladores genéticos mais conhecidos na AF. A concentração de Hb F, entre as pessoas com AF, pode variar de 5% a 25% e altas concentrações, em geral, reduzem a gravidade da doença. Estudos têm demonstrado efeito protetor da Hb F em eventos de episódios de dor, retinopatia, úlceras de perna, acidente vascular encefálico, função esplênica, entre outros. No referido caso, o fato de apresentar Hb F de 15,4% foi suficiente por evidenciar manifestações clínicas mínimas, exceto quando expostos a situações de estresse, como atividade física. A expressão da Hb F envolve a atuação de três loci de característica quantitativa (QTL): região do gene BCL11A, região intergênica entre os genes HBS1L e MYB e o polimorfismo de base única (SNP) na posição -158 do gene  $\gamma\text{g}$  globina. O estudo da relação de variantes genéticas, que influencia a expressão da HbF, com as manifestações clínicas da AF é de extrema importância para acompanhamento e conduta clínica das pessoas com AF, bem como trazer possíveis marcadores genéticos de bom prognóstico ainda quando recém-nascido, diagnosticados pela TN. **Conclusão:** A relevância de investigar os fatores genéticos regulatórios da Hb F, em pessoas com AF, em uma população geneticamente diversificada e com alta frequência da Hb S traz informações úteis de tratamento, diagnóstico e de prognóstico.

## 70 INHIBITION OF C3 WITH APL-2 CONTROLS HEMOLYSIS AND INCREASES HEMOGLOBIN LEVELS IN SUBJECTS WITH AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA (AIHA)

Barros MM<sup>a</sup>, Bordin JO<sup>a</sup>, Gertz M<sup>b</sup>, Roman E<sup>c</sup>, Fattizzo B<sup>d</sup>, Shum M<sup>e</sup>, Hanna W<sup>f</sup>, Ortega G<sup>g</sup>, Liles D<sup>h</sup>, Senecal F<sup>i</sup>, Lentz S<sup>i</sup>, Hamdani M<sup>j</sup>, Stout F<sup>j</sup>, Shen A<sup>j</sup>, Oliveira PGAC<sup>j</sup>, Deschatelets P<sup>j</sup>, Francois C<sup>j</sup>, Grossi F<sup>j</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Mayo Clinic, Rochester, United States

<sup>c</sup> Lakes Research, Miami, United States

<sup>d</sup> University of Milan, Milan, Italy

<sup>e</sup> The Oncology Institute of Hope and Innovation, Whittier, United States

<sup>f</sup> University of Tennessee Medical Center Cancer Institute, Knoxville, United States

<sup>g</sup> Mid Florida Hematology Oncology, Orange City, United States

<sup>h</sup> Eastern Carolina University, Greenville, United States

<sup>i</sup> Northwest Medical Specialist, Tacoma, United States

<sup>j</sup> Apellis, Waltham, United States

**Background:** Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is characterized by hemolysis mediated by autoantibodies directed against red blood cells (RBCs). CAD and wAIHA outcomes can be life-threatening, but no therapies are approved. Complement C3b deposition on RBCs plays

a central role in AIHA, accelerating phagocytosis in the liver and/or spleen (extravascular hemolysis) and forming membrane attack complexes (intravascular hemolysis). By blocking formation of C3b, APL-2, a cyclic peptide, has potential as a novel therapeutic for AIHA. **Aims:** To assess whether inhibiting complement C3 with daily subcutaneous (SC) doses of APL-2 (270 mg/day or 360 mg/day) prevents intra- and extravascular hemolysis in AIHA subjects, reducing anemia-associated signs and symptoms. **Methods:** Subjects with primary AIHA were eligible for this Ph 2 open-label study to assess the safety, tolerability, efficacy, and pharmacokinetics of APL-2. Subjects had hemoglobin (Hb) levels < 11 g/dL, signs of hemolysis, and a positive direct agglutinin test (DAT) for IgG and/or complement C3. Twenty-four subjects (13 CAD, 11 wAIHA) were recruited and will be treated with APL-2 for 48 weeks. Efficacy was assessed by change from baseline in Hb, transfusion requirements, absolute reticulocyte counts (ARC), lactate dehydrogenase (LDH), haptoglobin, indirect bilirubin (INDBIL), and Functional Assessment of Illness Therapy (FACIT) fatigue score. Data are reported after 16 weeks (Day 112). **Results:** Two of 13 CAD subjects withdrew; 7 of 11 remaining subjects reached Day 112. Mean Hb (standard error [SE]) increased from 8.9 (0.4) (n = 13) to 11.6 (0.5) (n = 7) g/dL, and mean LDH, ARC, and INDBIL returned within normal range. Mean FACIT scores (SE) increased 9.9 (3.4) points from baseline. Two subjects had pre-study and 1 had on-study transfusions (normalized to 112 days). All 13 CAD experienced  $\geq 1$  treatment-emergent adverse event (TEAE), mainly Grade 1-2 and unrelated. Four subjects reported 8 unrelated serious adverse events (SAEs) (4 SAEs in 1 subject). Three subjects experienced 3 unrelated Grade 3 TEAEs (pneumonia, dyspnoea, hypertension); 1 subject reported 2 unrelated Grade 4 TEAEs (high calcium, high creatinine) and withdrew. Eight of 11 wAIHA subjects were DATmonoC3+ and 3 were DATmonoC3-. Two of 3 DATmonoC3- withdrew for lack of response and efficacy data are reported for 8 DATmonoC3+ subjects. Six of these reached Day 112. Mean Hb (SE) increased from 9.2 (0.3) (n = 8) to 10.8 (0.5) (n = 6) g/dL, and mean ARC and INDBIL returned within normal. Mean FACIT scores (SE) increased 2.7 (2.8) points from baseline. One subject had pre-study and 2 had on-study transfusions (normalized to 112 days). Ten of 11 wAIHA (C3+ and C3-) experienced  $\geq 1$  TEAE, mainly Grade 1-2 and unrelated. Five subjects reported 8 unrelated SAEs. Five subjects experienced 13 unrelated Grade 3 TEAEs (oral squamous cell carcinoma, haemolytic flare, purpura, acute kidney injury, dyspnoea, chest pain); 1 subject reported 1 unrelated Grade 4 TEAE (haemolytic flare) and withdrew. Six-month is planned for August 2019. **Conclusion:** APL-2 increases Hb values in CAD and wAIHA C3+ within the first weeks of treatment with sustained benefit with longer exposure. APL-2 reduces intra- and extravascular hemolysis shown by reductions in LDH, INDBIL, and ARC. APL-2 appears to be safe and well-tolerated.

## 71 INTERNAMENTO PELA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL EM PERNAMBUCO, 2014 A 2018

Melo WES<sup>a,b</sup>, Junior AAS<sup>a</sup>, Silva AA<sup>a</sup>, Silva AKF<sup>a</sup>, Leite BO<sup>a</sup>, Paiva LA<sup>a</sup>, Silva MLP<sup>a</sup>, Silva MN<sup>a</sup>, Melo NS<sup>a</sup>, Silva TG<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU), Caruaru, PE, Brasil

<sup>b</sup> VI Gerência Regional de Saúde de Pernambuco (VI GERES SES PE), Recife, PE, Brasil

**Introdução:** A doença hemolítica perinatal (DHPN) é uma anemia hemolítica, resultante da incompatibilidade sanguínea entre uma mãe Rh D negativa e um feto Rh D positivo. Após o contato da mãe com as hemácias do feto por diversos fatores, pode ocorrer a ativação do sistema imunológico materno, desencadeando-se a produção de anticorpos contra as hemácias fetais. **Objetivo:** Descrever os casos da doença hemolítica do feto e do recém-nascido em Pernambuco de 2014 a 2018. **Método:** Estudo descritivo, a partir de dados secundários fornecidos nas bases de dados do sistema de informações hospitalares do SUS (SIH/SUS), tabulados através do programa Tabwin e processados pelo programa Excel. **Resultados:** Registraram-se 705 internações no SIH-SUS no período; dos pacientes, 373 eram do sexo masculino, etnia/cor com predomínio de pessoas pardas, com 441 casos. A média de permanência foi de 3,9 dias, com custo médio de R\$ 345,82 cada internamento e valor total de R\$ 243.803,83. **Discussão:** Pernambuco figura como o 6º estado do Brasil em inter-

namentos por DHPN (São Paulo e Rio de Janeiro lideram). Não ocorreram registros de óbitos pela afecção no período analisado em Pernambuco; no entanto, o Brasil registrou 61 óbitos. São Paulo foi o estado líder nesse desfecho. Em relação à série histórica, o país registrou aumento de internamentos entre 2014 a 2017, porém houve uma pequena redução em 2018. A classificação sanguínea e a pesquisa de anticorpos irregulares é preconizada na rotina pré-natal no Brasil e, se feitas de maneira correta e para todas as gestantes, podem prevenir a ocorrência da DHPN. Aliado a isso, Baiocchi e Nardoza (2009) afirmam que são avanços as melhorias nos materiais e na qualidade do sangue transfundido, que, em conjunto, têm elevado a sobrevivência de fetos acometidos. Os autores afirmam também que a correta aplicação da profilaxia com uso do anti-D é resolutive e com potencial para reduzir os casos de aloimunização. **Conclusão:** O correto seguimento dos protocolos de exames de pré-natal, aliado ao atendimento e reconhecimento da DHPN nas maternidades ou serviços de parto, auxilia a prevenção e o manejo da afecção. A manutenção dos números de internamentos revela que ainda há muito a ser feito para que fetos deixem de padecer desse problema, que, nos casos mais graves, pode evoluir para óbito.

## 72 INVESTIGAÇÃO DA CAUSA DE ANEMIA MICROCÍTICA HIPOCRÔMICA EM LACTENTE COM O PERFIL DE HEMOGLOBINAS HB CF: RELATO DE CASO

Janeiro DJ<sup>a</sup>, Nunes JC<sup>a</sup>, Figueiredo SSLV<sup>b</sup>, Tenório MDFC<sup>b</sup>, Queiroz FB<sup>b</sup>, Gadelha FP<sup>c</sup>, Belini-Júnior E<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

<sup>b</sup> Hemocentro da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

<sup>d</sup> Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus Três Lagoas (UFMS/CPTL), Três Lagoas, MS, Brasil

**Objetivo:** Relatar um caso brasileiro de lactente com o perfil Hb CF, proveniente do Centro de Hematologia e Hemoterapia da Paraíba, com anemia microcítica hipocrômica moderada. **Material e métodos:** Amostra de sangue total de lactente de sete meses com perfil de hemoglobinas inconclusivo foi analisada pelo Laboratório do Hemocentro da Paraíba para auxílio de diagnóstico, uma vez que o lactente apresentava anemia microcítica hipocrômica moderada. O diagnóstico foi feito por análises de rotinas hematológicas e avaliação cromatográfica por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (Variant II, Biorad, Kit Beta thal). **Resultados:** A análise por HPLC mostrou cromatograma com perfis de hemoglobinas (Hb) compatível com Hb CF, Hb C com 67%, Hb F com 18,9% e Hb A2 com 5,2%. O resultado do perfil hematológico demonstrou uma anemia microcítica hipocrômica moderada com leve anisocitose (E:  $5,24 \times 10^6/\text{mm}^3$ ; Hb: 9,6 g/dL; VCM: 62 fL; HCM: 18,3 pg, RDW: 17%). **Discussão:** Diante do perfil hemoglobínico Hb CF, verificamos que a concentração de Hb F está aumentada para a idade do lactente, pois com sete meses a Hb F deveria apresentar até 15%. Diante da ausência da Hb A e da alta concentração de Hb A2, fica evidente que um dos alelos do lactente apresenta uma mutação beta0 talassemia. O outro alelo beta contém a mutação que caracteriza a Hb C. Descarta-se a possibilidade de heterozigoto composto para Hb C e persistência hereditária de hemoglobina fetal (PHHF), pois nessa condição não ocorre aumento da Hb A2 nem a presença de anemia microcítica hipocrômica. Diante do exposto, o diagnóstico provável para o lactente é o heterozigoto composto para Hb C e Beta0-talassemia, ou seja, Hb C/Beta0 talassemia. As interações de Hb C com talassemia requerem atenção em diagnóstico para evitar erros de interpretação. Casos de Hb CC e Hb C/Beta+ talassemia apresentam valores de Hb e VCM similares, porém são menores em pacientes Hb C/Beta0 talassemia, o que mostra uma anemia mais evidente. **Conclusão:** A necessidade de associação de metodologias laboratoriais e atuação de profissionais da saúde capacitados demonstra a importância de evitar interpretações errôneas de interações de Hb anormais com talassemias. Do ponto de vista pediátrico, durante a fase de esclarecimento diagnóstico, a presença da hemoglobina C gera ansiedade nos pais das crianças portadoras. Esse fato merece esclarecimento de seguimento clínico da criança com interação Hb C/Beta0 talassemia, com a feitura de exames hematológicos anuais, e ultrassonografia abdominal para avaliação de visceromegalias e litíase biliar.

## 73 INVESTIGAÇÃO DA N-(CARBOXYMETHYL)LYSINE EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME

Ndidi US<sup>a,b</sup>, Yahouédhou SCMA<sup>a,c</sup>, Adanho CSA<sup>a</sup>, Santiago RP<sup>a,c</sup>, Santana SS<sup>a</sup>, Guarda CC<sup>a,c</sup>, Lyra IM<sup>d</sup>, Neto JPM<sup>e</sup>, Barbosa CG<sup>c</sup>, Gonçalves MS<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil

<sup>b</sup> Ahmadu Bello University, Zaria, Nigéria

<sup>c</sup> Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

<sup>d</sup> Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

<sup>e</sup> Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

**Introdução:** A gravidade da vaso-oclusão, a progressão para a isquemia de órgãos-alvo e a crise dolorosa são potencializadas pelo estresse oxidativo observado nos indivíduos com doença falciforme (DF). O estresse oxidativo pode ser causado por diversos fatores como os produtos finais de glicação avançada (PFGAs), a exemplo da N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)lysine (CML). Estudos demonstraram a associação CML com a doença cardiovascular, aterosclerose, doença renal e retinopatia. Além disso, sabe-se que concentrações elevadas de PFGAs desempenham um papel importante na vasculopatia da anemia falciforme (AF). **Objetivo:** Investigar a associação da CML com os parâmetros clínicos em crianças com DF. **Método:** Estudo transversal no qual foram incluídas 72 crianças com DF, de 2 a 18 anos, 53 com AF (HbSS) e 19 com doença SC (HbSC), além de 53 controles (HbAA). A concentração sérica da CML foi determinada com a técnica de Elisa competitivo. Os dados clínicos (crises dolorosas, número de internamentos etc.) foram coletados através da aplicação do questionário epidemiológico e consulta ao prontuário médico. Os dados foram analisados com os programas estatísticos SPSS 20.0 e GraphPad Prism 6.0 e o valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo. **Resultados e discussão:** Vinte e sete (50,94%) crianças eram do sexo feminino no grupo HbSS e 8 (42,10%) eram do sexo feminino no grupo HbSC. As crianças com AF apresentaram concentrações séricas de CML elevadas em comparação com doença SC ( $p < 0,05$ ). Além disso, as concentrações de CML das crianças de ambos os grupos estavam elevadas quando comparadas com as de crianças controle ( $p < 0,05$ ). Os achados demonstram também a associação de concentrações elevadas de CML e o gênero, uma vez que as crianças de sexo feminino de ambos os grupos apresentaram maiores concentrações séricas de CML em comparação com as crianças de sexo masculino ( $p < 0,05$ ). Além disso, observou-se associação significativa entre concentrações elevadas de CML e a ocorrência de crise dolorosa no grupo HbSS. **Conclusão:** Os achados sugerem que concentrações elevadas de CML podem ser uma característica de crianças com DF, mais elevadas naquelas com AF. Além disso, demonstrou-se a associação de concentrações elevadas de CML com o gênero e a ocorrência de crises dolorosas.

## 74 MICROVESÍCULAS DERIVADAS DE PLAQUETAS ATIVADAS QUE EXPRESSAM P-SELECTINA ESTÃO ASSOCIADAS A HISTÓRICO DE AVC E CONCENTRAÇÃO DE HBS EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Souza CM, Lanaro C, Santos IPD, Salazar-Terreros M, Saad STO, Costa FF

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

**Introdução:** As microvesículas (MVs) são estruturas liberadas pelas células mediante ativação e que desempenham diversas funções regulatórias. No entanto, em algumas doenças os níveis de MVs circulantes estão aumentados e muitos estudos associaram as microvesículas como possíveis biomarcadores de manifestações clínicas relacionadas à coagulação, disfunção endotelial e risco cardiovascular. A doença falciforme (DF) é um distúrbio hereditário caracterizado por um estado inflamatório crônico associado à ativação contínua de diversos tipos celulares. Na DF, a concentração plasmática de MVs derivadas de plaquetas foi correlacionada à gravidade de crises vaso-oclusivas dolorosas. Além disso, nosso grupo de pesquisa demonstrou que MVs derivadas de eritrócitos estão associadas a úlceras de perna e marcadores de hemólise em uma coorte de pacientes com DF. **Objetivo:** Para entender melhor o papel das microvesículas na fisiopatologia da DF, o objetivo deste estudo foi quantificar as microvesículas derivadas de plaquetas no plasma desses pacientes e correlacionar com as principais manifestações laboratoriais (bilirrubina,

contagem de reticulócitos, HbF) e clínicas (osteonecrose, risco pulmonar, eventos vaso-oclusivos) observadas nesses indivíduos. **Material e métodos:** Foram incluídos no estudo 41 pacientes com DF. A coleta do sangue e o isolamento das microvesículas, etapas de extrema importância para o estudo dessas estruturas, foram feitas segundo o protocolo de Wisgril et al., 2016. A marcação das MVs derivadas de plaquetas (PMVs) foi feita pelo marcador de fosfatidilserina Lactaderina, marcador de integridade de membrana Calceína e os marcadores de plaqueta CD41 e CD62P (P-selectina). A quantificação das microvesículas foi feita no citômetro CytoFLEX após ajuste dos parâmetros de detecção com a aquisição de beads de tamanhos conhecidos (100-900 nm). As MVs de plaquetas foram identificadas pela marcação positiva de Lactaderina, Calceína e CD41. As MVs de plaquetas ativadas (PMVs-CD62P<sup>+</sup>) foram identificadas pela marcação positiva de Lactaderina, Calceína, CD41 e CD62P. Os dados obtidos foram analisados no software CytExpert. A coleta dos dados laboratoriais e clínicos foi feita pela consulta dos prontuários médicos dos pacientes. O número de PMVs/mL sangue foi estatisticamente aumentado nas amostras de pacientes com DF quando comparado às amostras de indivíduos controle ( $n \geq 12$ ;  $p < 0,05$ ). Dos 41 pacientes estudados, 6 tinham histórico de AVC em algum momento de vida. Os testes estatísticos demonstraram que o número de PMVs-CD62P<sup>+</sup> está aumentado nos pacientes com histórico de AVC ( $p = 0,048$ ). Além disso, a presença dessas MVs parece estar associada à maior concentração de HbS ( $p = 0,038$ ). **Discussão:** As PMVs são as mais abundantes na circulação de indivíduos saudáveis e podem estar presentes em números ainda maiores em pacientes com doenças hematológicas. Sabe-se que a P-selectina é uma molécula de adesão expressa em plaquetas ativadas e em células endoteliais que tem um importante papel na fisiopatologia da DF. A associação da ativação plaquetária e da coagulação foi anteriormente relacionada ao histórico de AVC em pacientes com DF. **Conclusão:** Que seja do nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que sugere uma possível associação das microvesículas derivadas de plaqueta ativadas, que expressam P-selectina, com AVC na DF. Os dados obtidos poderão contribuir para a melhor compreensão das complicações clínicas da DF.

## 75 MONÓCITOS DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME EXPRESSAM MOLÉCULAS RELACIONADAS À ERITROPOESE EM ESTRESSE E TÊM MAIOR FAGOCITOSE DE ERITRÓCITOS

Borges MD, Costa RS, Albuquerque DM, Lanaro C, Costa FF

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

**Introdução:** Os macrófagos são células-chave na eritropoese em estresse e na fagocitose de eritrócitos danificados e senescentes. Essas funções são desempenhadas pela expressão de moléculas de adesão ao eritrócito (como CD169 e CD106), das que captam e exportam ferro (como CD163 e ferroportina) e das que identificam eritrócitos senescentes (como sirp- $\alpha$ ). Esses receptores também são expressos por alguns subtipos de monócitos circulantes, fazem com que eles também estejam envolvidos na eritropoese e na eritrofagocitose. Monócitos do subtipo intermediário expressam marcadores de macrófagos das ilhas eritroblásticas. Esses monócitos, em conjunto com os clássicos, também são responsáveis pela captação de ferro livre no sangue e pela fagocitose de eritrócitos senescentes e danificados. Em anemias hemolíticas crônicas, como a anemia falciforme, há eritropoese aumentada e a meia-vida dos eritrócitos maduros é diminuída, os quais precisam ser eliminados da circulação. Não se sabe se os monócitos têm participação nesse processo, se a expressão das moléculas acima está alterada e se isso contribui para a persistência ou o agravamento da doença. Sabe-se que pacientes com anemia falciforme apresentam um perfil de monócitos diferenciado, com maior presença dos subtipos não clássico e intermediário. Assim, é possível que os monócitos desses pacientes apresentem uma participação diferente na eritropoese em relação a indivíduos controles. **Objetivo:** Identificar em monócitos de pacientes com anemia falciforme e indivíduos saudáveis as expressões de moléculas ligadas à adesão a eritrócitos, ao perfil anti-inflamatório, à fagocitose e ao metabolismo do ferro e investigar se estão envolvidos com a fagocitose de eritrócitos circulantes. **Material e métodos:** Foram isolados monócitos de sangue periférico de pacientes com anemia falciforme (HbSS) e indivíduos controle (HbA) para a fenotipagem das moléculas: sialoadesina (CD169), VCAM1 (CD106), receptor do complexo haptoglobina-hemoglobina (CD163), receptor de manose (CD206), sirp- $\alpha$  (CD172) e de ferroportina. Além disso, os monócitos foram usados para a avaliação da fagocitose de eritrócitos através da marcação de glicoforina (CD235a) intracelular, ambos através de citometria de flu-

xo. **Resultados:** Pacientes e controles tiveram diferenças nas expressões de algumas das moléculas investigadas. Monócitos intermediários de pacientes expressam mais CD206 ( $p = 0,0023$ ), marcador característico de monócitos e macrófagos alternativamente ativados e de macrófagos da ilha eritroblástica. Também apresentaram maior expressão de CD106 ( $p = 0,0008$ ) e CD169 ( $p = 0,0057$ ), moléculas de adesão a eritrócitos e que participam da formação das ilhas eritroblásticas. Além disso, monócitos clássicos apresentaram maior expressão de CD169 ( $p = 0,05$ ). O aumento dessas moléculas foi correlacionado com a fagocitose *ex vivo* de eritrócitos pelos monócitos clássicos e intermediários dos pacientes, o que não ocorreu nos indivíduos controle ( $SS = 10,01 \pm 3,47$ ,  $n = 9$ ;  $CTRL = 0,34 \pm 0,09$ ,  $n = 6$ ;  $p = 0,0008$ ). **Conclusão:** A maior expressão de marcadores relacionados à adesão a eritrócitos e formação das ilhas eritroblásticas em monócitos de pacientes com anemia falciforme pode indicar uma participação dessas células na eritropoese em estresse que ocorre nesses pacientes. Além disso, a presença de CD235a nos monócitos mostra sua participação na retirada dos eritrócitos danificados da circulação ou na fagocitose de microvesículas de eritrócitos.

## 76 O PAPEL DOS NEUTRÓFILOS NA DOENÇA FALCIFORME

Lisboa EFNS<sup>a</sup>, Fleury MK<sup>a</sup>, Soares AR<sup>b,c</sup>, Medeiros JFF<sup>b,c</sup>, Serrão LW<sup>a</sup>, Monteiro RQ<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>c</sup> Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Introdução:** A doença falciforme (DF) é uma desordem sanguínea hereditária causada pela mutação pontual no gene HBB, uma alteração genética que culmina na substituição do aminoácido ácido glutâmico em valina, formando a Hemoglobina S (HbS). Essa polimeriza em condições de desoxigenação e causa mudanças estruturais e funcionais significativas nos eritrócitos, podendo acarretar complicações graves. No Brasil, há prevalência de 1,2% a 10,9% de alelo  $\beta$ s. A fisiopatologia se desenvolve principalmente pelo grau de polimerização da HbS e consequentemente da falcização dos eritrócitos, deflagrando episódios recorrentes de crises vaso-oclusivas (VOC), quadros hemolíticos e ativação do sistema imune. A complicação mais marcante da DF é a crise de dor em eventos VOC, caracterizado por interações entre eritrócitos, células endoteliais, leucócitos, plaquetas e fatores de coagulação. A hidroxiureia (HU) é um inibidor da ribonucleotídeo redutase que tem efeitos benéficos ao falcêmico, como diminuição da concentração de HbS nos eritrócitos, que evita crises hemolíticas e diminuição da contagem de leucócitos. **Objetivo:** Identificar a contribuição de redes extracelulares semelhantes a NETs na DF, com o intuito de correlacionar aqueles que estavam ou não em tratamento com HU. **Material e métodos:** Foram recrutados 35 pacientes com DF atendidos no Hospital Universitário Pedro Ernesto (CEP UERJ/HUPE aprovado 45.394), 20 sem tratamento e 15 tratados com HU, os quais foram analisados pelos parâmetros hematológico, bioquímico e diagnóstico do perfil de Hb e para a identificação da presença de NETs no sangue periférico, através da observação do esfregaço sanguíneo e da pesquisa por método Elisa. **Resultados:** A contagem de leucócitos tem uma correlação de Pearson fortemente positiva ( $p = 0,02/r = 0,33$ ). Os níveis plasmáticos de D-dímero (parâmetro avaliador de trombose) reforçam a ideia de que os leucócitos atuam como fator contribuinte para a VOC, e que o tratamento com HU elimina essa correlação. A análise do esfregaço sanguíneo sugere a presença de redes extracelulares como NETs. Esse achado é reforçado pela quantificação de NETs por Elisa. **Discussão:** A contribuição dos neutrófilos ainda não está esclarecida na literatura, mas estudos prévios indicam que os leucócitos, especialmente os neutrófilos, têm participação crucial na obstrução vascular, assim como na gravidade clínica da DF. Achados demonstram aumento de leucócitos na VOC, associação da contagem elevada de leucócitos com maior risco de morte na DF e papel primário desses no processo de aderência para formação da vaso-oclusão. Já foi demonstrado que neutrófilos são capazes de liberar redes extracelulares compostas por estruturas de filamentos de cromatina revestidos por histonas, proteases e proteínas citosólicas e granulares, as quais recebem o nome de *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs). Assim, alguns estudos têm apontado a participação das NETs na promoção da vaso-oclusão em diferentes condições, inclusive nos eventos VOC da DF. **Conclusão:** O estudo da participação das NETs como fator contribuinte dos neutrófilos para os eventos VOC na DF revela-se uma área promissora para o melhor entendimento da fisiopatologia da DF, e assim poder

oferecer subsídios para futuramente se usarem as NETs como possíveis alvos terapêuticos para resolução desses eventos tão debilitantes à qualidade de vida dos pacientes.

### 77 PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS E IMUNO-HEMATOLÓGICOS EM NEONATOS COM A DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÊM-NASCIDO EM UMA MATERNIDADE PÚBLICA DE FORTALEZA-CE

Arruda ABL<sup>a</sup>, Franco TA<sup>a</sup>, Carmo APSD<sup>b</sup>, Lemes RPG<sup>a</sup>, Machado RPG<sup>c</sup>, Silva FIC<sup>a</sup>, Maia AE<sup>a</sup>, Adriano PLR<sup>a</sup>, Gonzaga LEM<sup>a</sup>, Rodrigues ABF<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>c</sup> Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

**Introdução:** A doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) é de origem imunológica e caracterizada pela aglutinação e hemólise dos eritrócitos fetais. A gestante que tem fator RH negativo e gerou o primeiro filho com fator Rh positivo tem a produção de anticorpos contra o antígeno D, pois durante o parto uma pequena parcela de sangue fetal ultrapassa a barreira placentária e adentra na corrente sanguínea da mãe, levando à produção de anticorpos maternos contra os antígenos Rh presentes no sangue do bebê, ou seja, ocorre uma sensibilização das hemácias maternas, que leva ao desenvolvimento de linfócitos de memória que produzem anticorpos anti-Rh. A DHRN ocorre quando essa mãe sensibilizada para o antígeno D tem uma segunda gestação em que o feto é Rh positivo e os anticorpos produzidos pela mãe reagem com as hemácias do feto e causam hemólise. **Objetivo:** Detectar os principais parâmetros hematológicos, bioquímicos e imunológicos característicos da DHRN em uma maternidade pública de Fortaleza, entre janeiro e julho de 2018. **Material e métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo com abordagem quantitativa, baseado nos dados dos resultados de exames laboratoriais de recém-nascidos com doença hemolítica neonatal, feitos no Laboratório de Análises Clínicas de um Hospital Público de Fortaleza. O teste de Coombs direto foi usado como definitivo para o diagnóstico de DHRN. **Resultados:** Dos 872 prontuários registrados no período avaliado, 108 apresentaram a DHRN e o fator Rh positivo apresentou 92,9% (100) de prevalência entre os neonatos com DHRN. Quanto à hemoglobina, em 96,06% (103) os níveis estavam dentro dos valores considerados normais (13 a 19 g/dL) e 33,3% (29) apresentaram reticulocitose. Além disso, 88,8% (95) dos neonatos DHRN positivos apresentaram valores de bilirrubina superiores ao normal (superior a 12 mg/dL), o que caracteriza um quadro de hiperbilirrubinemia. **Conclusão:** Dentro do âmbito das análises clínicas, os principais exames para o acompanhamento da DHRN foram: o exame imunológico, através da feitura da tipagem sanguínea, e o teste de Coombs, que conseguiu identificar a presença de hemácias sensibilizadas; o teste bioquímico, através da dosagem de bilirrubina, detectou a degradação da hemoglobina e o hemograma, que mediante a dosagem de hemoglobina, identificou a anemia, que constitui um grave fator de risco para a sobrevivência do recém-nascido.

### 78 PATIENT PREFERENCES FOR THE TREATMENT OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: RESULTS OF A PATIENT SURVEY OF RAVULIZUMAB AND ECLIZUMAB

Hill A<sup>a</sup>, Peipert JD<sup>b</sup>, Kulasekararaj A<sup>c</sup>, Gaya A<sup>d</sup>, Langemeijer SM<sup>e</sup>, Yount S<sup>a</sup>, Gutierrez EO<sup>f</sup>, Martens C<sup>b</sup>, Sparling A<sup>b</sup>, Webster KA<sup>b</sup>, Cella D<sup>g</sup>, Tomazos I<sup>g</sup>, Ogawa M<sup>g</sup>, Piatek CI<sup>h</sup>, Wells R<sup>i</sup>

<sup>a</sup> St James' Institute of Oncology, Leeds, United Kingdom

<sup>b</sup> Department of Medical Social Sciences, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, United States

<sup>c</sup> King's College Hospital, NIHR/Wellcome King's Clinical Research Facility, and King's College London, London, United Kingdom

<sup>d</sup> Hospital Clinic de Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Radboudumc, Nijmegen, Netherlands

<sup>f</sup> Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, Spain

<sup>g</sup> Alexion Pharmaceuticals, Inc., New Haven, United States

<sup>h</sup> Jane Anne Nohl Division of Hematology, Keck School of Medicine of University of Southern California, Los Angeles, United States

<sup>i</sup> Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canada

**Background:** Eculizumab has transformed the management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). However, its q2w dosing

can be burdensome. Ravulizumab, approved by FDA, EMEA and Japan for PNH, is administered q8w demonstrating noninferiority to eculizumab in two phase (ph) 3 trials on all primary and key secondary endpoints. In view of these two treatment options, it is important to consider patient preference in determining a treatment plan for these patients (pts). **Aims:** To assess patient preference for ravulizumab or eculizumab treatment, in clinical trial substudy ALXN1210-PNH-302s. **Methods:** The substudy enrolled PNH pts from the extension period of the ph 3 study (ALXN1210-PNH-302) and provided informed consent. In the ph 3 study, adult PNH pts stable on eculizumab for  $\geq 6$  months received ravulizumab or eculizumab per protocol for 26 wks. All pts in the extension period received ravulizumab. In the substudy, patient treatment preference was evaluated at one time point using an 11-item PNH-specific Patient Preference Questionnaire (PNH-PPQ®). Prior to the administration of the PNH-PPQ, pts must have received  $\geq 2$  ravulizumab doses in the extension period. Preference differences between ravulizumab and eculizumab were examined with an exact binomial test (Q1), frequency distributions (Q2-3), and paired t-tests (Q4-11), with  $p < 0.05$  considered statistically significant. Standardized effect sizes ( $d$ ) were calculated for differences between evaluations of ravulizumab and eculizumab on Q4-11. **Results:** 95/98 enrolled pts from 8 countries (European Union, North America, and Australia) completed PNH-PPQs per protocol. The mean age of responders was 50 years (range: 22-78); male (56%) and female (44%). Mean time since diagnosis was 14 years (range: 2-48) and mean number of days between the last randomized study treatment and completion of PNH-PPQ was 306 (range: 196-457). Ninety-three per cent of pts ( $n = 88$ ) preferred ravulizumab vs 7% ( $n = 7$ ;  $p < 0.001$ ) who had no preference ( $n = 6$ ) or preferred eculizumab ( $n = 1$ ) (Table). Ravulizumab was widely preferred on frequency of infusions (98%), ability to plan activities (98%), overall quality of life (88%), convenience of receiving treatment (85%), and effectiveness of medication until the next infusion (78%). In pts who preferred eculizumab or had no preference, side effects of treatment ( $n = 52$ ; 55%) and anxiety related to infusions ( $n = 49$ ; 51%) were the leading factors in determining their choice. Frequency of infusions was selected by most respondents ( $n = 41$ ; 43%) as the most important factor for treatment preference, followed by overall quality of life ( $n = 22$ ; 23%). Moderate to large effect sizes were observed for factors favoring ravulizumab over eculizumab, including the frequency of infusions disrupting everyday life ( $d = -1.46$ ,  $p < 0.001$ ), feeling fatigued after infusions ( $d = -0.56$ ,  $p < 0.001$ ), and being able to enjoy life while on treatment ( $d = 0.88$ ,  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** In this clinical substudy of eculizumab-experienced PNH pts, a vast majority preferred ravulizumab due to reduced infusion frequency (q8w vs q2w), ability to plan activities, overall quality of life, convenience of treatment, and effectiveness of medication compared to eculizumab. The study had a global outreach and imparts important patient perspective for treatment of PNH when there is more than one treatment option.

### 79 PERFIL DOS PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME E NECESSIDADE DE USO DE MORFINA ATENDIDOS NO HOSPITAL-DIA DE HEMATOLOGIA DO HC-FMUSP

Maio KT, Nogueira FM, Cardoso A, Maia ACA, Suganuma LM, Fonseca GHH, Tatsui NH, Rocha V, Gualandro SFM, Nukui Y

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

**Introdução:** A doença falciforme (DF) é a hemoglobinopatia hereditária mais comum no Brasil e no mundo e dor devido a crises vaso-oclusivas (CVO) é sua manifestação clínica mais frequente. O manejo da dor por CVO é difícil e requer frequentemente o uso de opioides, como a morfina, o que pode resultar em tolerância e abuso de tais medicações. A frequência de uso de morfina na população falciforme adulta com CVO não é bem descrita na literatura. **Objetivos:** Primário: determinar a frequência de uso de morfina nos atendimentos a pacientes com DF no Hospital Dia (HD) da Hematologia do HC-FMUSP. Secundário: Avaliar os desfechos dos atendimentos com necessidade de uso de morfina. **Métodos:** Coleta retrospectiva de dados de 2.578 atendimentos a 246 pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com DF (genótipos SS, S $\beta$ , SC) feitos de julho de 2016 a julho de 2019 no HD, por meio da base de dados Prontmed. Todos os pacientes têm prescrição domiciliar de analgésicos orais e são orientados a procurar o HD apenas quando não há melhoria da dor. Coletamos dados sobre gênero, idade e medicamentos analgésicos

cos usados. Para os pacientes que usaram morfina, descrevemos dose de morfina usada e desfecho: alta domiciliar ou necessidade de encaminhamento à unidade de pronto-socorro do Instituto Central do HC-FMUSP (PSM-ICHHC). **Resultados:** O genótipo mais comum foi SS (n = 143, 58%), seguido por SC (n = 69, 28%) e S $\beta$  (n = 34, 19%); 152 (61%) pacientes eram mulheres e a mediana de idade foi de 35 anos (18-88). Dos 2.578 atendimentos a pacientes com DF no HD, em 833 (32%) necessitou-se de algum tipo de analgesia. Nesses 833 atendimentos, as medicações mais usadas foram dipirona (n = 657, 79%), seguida por morfina (n = 516, 62%), cetoprofeno (n = 423, 51%), tramadol (n = 138, 17%) e dexametasona (n = 25, 3%). Em 516 atendimentos, 115 pacientes receberam morfina, em sua maioria por via endovenosa. A mediana da dose usada foi de 4 mg (1-25). A média de atendimentos com necessidade de morfina por paciente foi de 5 (1-40). O genótipo de DF dos pacientes que receberam morfina era SS em 78 (68%) pacientes, S $\beta$  em 21 (18%) e SC em 16 (14%); 69 (60%) eram mulheres. Em 471 (91%) atendimentos, a dor foi parcial ou completamente resolvida e o paciente recebeu alta para casa; em apenas 44 (8%) casos, o paciente foi encaminhado ao PSM-ICHHC, dos quais 19 receberam alta e 25 ficaram internados > 1 dia, 3 em terapia intensiva; houve 1 óbito devido a pneumonia. Em 108/516 (21%) atendimentos, o paciente retornou ao HD e recebeu morfina novamente pelo menos uma vez em 7 dias após o primeiro atendimento. **Discussão:** Dor é a principal causa de admissão dos pacientes com DF em serviços de urgência. O manejo da dor aguda nesses pacientes é desafiador. Sugere-se que o uso de analgésicos não opioides no manejo inicial, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e corticoides, pode diminuir a necessidade de uso de opioides. Entretanto, o uso de AINEs deve ser visto com cautela em pacientes com DF devido ao risco de piora da nefropatia e pode haver risco de reativação de dor associada ao uso de corticoide. A chance de tais efeitos colaterais associados a não opioides pode explicar a alta frequência e recorrência de uso de morfina nessa população. A dose mediana de morfina usada em nosso serviço é baixa, refletindo a preocupação em titular a dose de acordo com os sintomas. **Conclusão:** Estudos prospectivos com os analgésicos atualmente disponíveis no mercado e efeitos colaterais são necessários nesse contexto.

## 80 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME ACOMPANHADAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Soares AR, Silva TA, Gangana AK, Lopes BMRS, Siqueira JCG, Lima LMA, Cruz SJV, Larcher NO, Madeira MRC, Maioli MCP

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

**Introdução:** O Hospital Universitário Pedro Ernesto, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE-UERJ), é o segundo centro de referência do estado no atendimento às pessoas com doença falciforme (DF). Em projetos de pesquisa de iniciação científica e de extensão, alunos da graduação e pós-graduação em medicina têm levantado o perfil epidemiológico dos pacientes em acompanhamento no Serviço de Hematologia. **Objetivos:** Compreender o papel da especialidade e da instituição na rede assistencial e identificar os desafios para a melhoria contínua do atendimento hematológico prestado à população e do ensino aos estudantes nas áreas da saúde. Especificamente, na atenção integral aos pacientes com DF, os pesquisadores visam organizar em banco de dados as informações clínicas e sociodemográficas e implantar rotinas na assistência multidisciplinar, ambulatorial e hospitalar. **Material e métodos:** Para a coleta dos dados, foram revisados, entre julho e dezembro de 2018, todos os prontuários ativos do Serviço. As variáveis selecionadas foram registro, sexo, data de nascimento, diagnóstico e data da última visita, digitadas em planilha Excel e analisadas com estatística descritiva. No serviço, são atendidos pacientes pediátricos e adultos, com doenças hematológicas agudas e crônicas, oriundos das diversas especialidades da instituição ou dos sistemas de regulação do município e do estado. **Resultados:** Foram identificados 1.170 pacientes em acompanhamento regular nos últimos 3 anos, 55% portadores de doenças malignas, 32% de benignas e 13% em investigação diagnóstica. Os casos de anemia hemolítica (AH) foram os mais prevalentes entre os benignos, estão registrados 201 casos de AH hereditárias, 161 com DF. Entre esses pacientes, 88 (55%) são do sexo feminino, 48 (30%) apresentaram-se na faixa até 20 anos, 93 (58%) de 21-40 anos, 18 (11%) de 41-60 anos e apenas 2 (1%) com mais de 60 anos. Quanto ao tipo de DF, 9 têm hemoglobinopatia S- $\beta$ talassemia, 31 SC, 3 SD e 118 SS

(anemia falciforme). **Discussão:** Os dados preliminares dos pacientes com DF confirmam a prevalência de pacientes jovens, mas já é possível verificar o aumento do número daqueles maiores de 40 anos, pouco observados até então. Na década de 1980, a expectativa de vida para esses pacientes, segundo a literatura americana, era de 42 anos para os homens e de 48 para as mulheres, principalmente devido à alta mortalidade infantojuvenil. **Conclusão:** Com o levantamento feito, foram obtidas informações sobre as doenças mais prevalentes no serviço, sua organização em grupos patológicos e a distribuição por sexo e faixas etárias. Os dados obtidos deverão ser avaliados com mais profundidade numa próxima etapa da pesquisa e serão úteis para a compreensão e a melhoria da assistência oferecida, como o desenvolvimento de ações específicas no cuidado aos pacientes com câncer e com hemoglobinopatias. A mudança no perfil etário das pessoas com DF, provavelmente, já é consequência da melhoria do cuidado e de políticas públicas de saúde implantadas no país para esses pacientes. Apesar da gravidade da doença, suas principais complicações têm sido prevenidas ou precocemente reconhecidas e tratadas, o que leva ao aumento da expectativa e da qualidade de vida.

## 81 PERFIL SOCIOECONÔMICO E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL ASSOCIADOS À GRAVIDADE NA DOENÇA FALCIFORME

Santos EDC<sup>a</sup>, Santana PVB<sup>a</sup>, Jesus LLS<sup>a</sup>, Quadros IGS<sup>b</sup>, Luiz LCGC<sup>a</sup>, Kaneto CM<sup>a</sup>, Adorno EV<sup>c</sup>, Fonseca TCC<sup>a,b</sup>, Gonçalves MS<sup>d</sup>, Aleluia MM<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil

<sup>b</sup> Centro de Referência em Doença Falciforme de Itabuna (CERDOFI), Itabuna, BA, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

<sup>d</sup> Laboratório de Investigação em Genética e Hematologia Translacional (LIGHT), Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil

**Introdução:** A doença falciforme (DF) é caracterizada pela presença da hemoglobina S, em homozigose, se constitui a anemia falciforme (HbSS) e, associada a outras hemoglobinas variantes, como a hemoglobina C, é definida por hemoglobinopatia SC (HbSC). Os indivíduos portadores dessa patologia apresentam perfil clínico heterogêneo com diversidade das manifestações clínicas. Além do exposto, fatores biológicos, genéticos e ambientais exercem influência no quadro clínico da DF. **Objetivo:** Analisar o perfil socioeconômico e o índice de massa corporal (IMC) em pacientes adultos como preditores de gravidade clínica na DF. **Material e métodos:** Estudo de corte transversal descritivo. Foi feito acompanhamento de pacientes diagnosticados com DF no Centro de Referência a Doença Falciforme de Itabuna, Bahia, de julho de 2019. Todos os indivíduos incluídos nessa casuística estavam estáveis, fora de terapia transfusional. Foi aplicado um questionário clínico epidemiológico seguido da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. A mensuração dos dados antropométricos ocorreu por meio de balança antropométrica calibrada e o indivíduo usava o mínimo de roupa possível, além do uso de fita métrica. A massa corporal foi obtida em quilos (kg) e a estatura em metros (m). O valor de IMC foi obtido através do cálculo da divisão da massa corporal pelo quadrado da altura (kg/m<sup>2</sup>). Foram incluídos 14 pacientes, 42,8% homens e 57,1% mulheres, com média de idade e desvio-padrão de 29,9  $\pm$  11,9. Nove pacientes com HbSS e 5 pacientes com HbSC. No perfil socioeconômico, 71,42% se autodeclararam pardos, enquanto 28,6% se autodeclararam negros. Quanto ao nível de escolaridade, 28,5% tinham ensino fundamental incompleto; 35,7% ensino médio incompleto; 7,14% ensino médio completo; 28,57% ensino superior completo. No perfil clínico, 14,28% dos pacientes apresentaram sete episódios de vaso-oclusão seguido de numerosas crises dolorosas e 42,85% apresentaram três episódios vaso-oclusivos seguidos de poucas crises dolorosas. Entre os pacientes com IMC normal (IMC  $\geq$  18,5 < 25,0), 57,14% não apresentaram crises de dor e 42,85% apresentaram. Em relação aos pacientes com quadro de baixo peso (IMC < 18,5), 40% não apresentaram crises dolorosas, enquanto 60% apresentaram tais manifestações clínicas. Todos os pacientes com sobrepeso (IMC  $>$  25 < 30) apresentaram crises dolorosas. **Discussão:** A desnutrição constitui um componente prejudicial para o prognóstico de pacientes com DF devido ao agravamento do quadro clínico da doença com acentuada insegurança alimentar. A prevalência da desnutrição em pacientes com DF é fortemente influenciada pelas condições educacionais e socioeconômicas, resulta em menor acesso a

serviços de saúde e tratamento especializado. Em associação à gravidade clínica da DF, o quadro fisiopatológico consiste em múltiplos fatores que se reúnem em quatro grandes eventos: polimerização da hemoglobina S, disfunção endotelial mediado por hemólise, processo inflamatório e vaso-oclusão. A somatória desses fatores associados com a fisiopatologia da DF exerce influência significativa no curso clínico da doença. **Conclusão:** Este estudo sugere importância na avaliação do IMC e perfil socioeconômico como fator preditor de gravidade na DF para estabelecimento de um manejo clínico adequado e individualizado.

## 82 POLIMORFISMO DO GENE DA ENDOTELINA-1 (EDN1) E MARCADORES DE INFLAMAÇÃO NA ANEMIA FALCIFORME

Chenou F<sup>a</sup>, Hounkpe BW<sup>b</sup>, Albuquerque DM<sup>c</sup>, Domingos IF<sup>d</sup>, Araújo AS<sup>e</sup>, Bezerra MAC<sup>d</sup>, Costa FF<sup>c</sup>, Sonati MF<sup>a</sup>, Paula EV<sup>b</sup>, Santos MNN<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Fisiopatologia Médica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>c</sup> Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>d</sup> Programa de Pós-Graduação em Genética, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

<sup>e</sup> Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil

**Introdução:** A anemia falciforme (AF) é uma doença inflamatória crônica, de quadro clínico heterogêneo. As razões para a heterogeneidade das manifestações clínicas ainda não são completamente conhecidas. Embora os polimorfismos do gene da endotelina-1 (EDN1) tenham sido associados às complicações vasculares, o papel exato desses polimorfismos na mediação da fisiopatologia da AF, não está totalmente esclarecido. **Objetivo:** Investigar três polimorfismos do gene EDN1 [rs5370 (G>T), rs1800997 (3A>4A), rs2071942 (G>A)] e avaliar se poderiam estar associados aos marcadores inflamatórios (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ ) na AF. **Material e métodos:** Foram incluídos no estudo 114 pacientes com AF (HbSS) e com idade média de 33 anos, acompanhados no Hemocentro de Pernambuco. Adicionalmente, um grupo controle de 131 adultos (HbAA) e com idade média de 28 anos, da mesma região e com características étnicas semelhantes aos pacientes, foi usado para comparações de frequência. Para a identificação dos três polimorfismos foi usado um ensaio de genotipagem TaqMan (TaqMan<sup>®</sup> SNP Genotyping Assays, Life Technologies) (n = 114), enquanto os níveis dos marcadores inflamatórios foram determinados por Elisa (n = 89). O teste qui-quadrado foi usado para comparar as frequências dos genótipos entre os dois grupos. Para comparação dos níveis dos marcadores inflamatórios entre dois grupos genotípicos em pacientes, foi usado o teste de Mann-Whitney. **Resultados:** As frequências dos genótipos encontrados foram as seguintes: rs5370 (GG, GT e TT foram 69%, 29,2% e 1,8% nos pacientes e 66,9%, 29,9% e 3,1% nos controles, respectivamente); rs1800997 (3A/3A, 3A/4A e 4A/4A foram 57,9%, 33,3% e 8,8% nos pacientes e 58%, 38,2% e 3,8% nos controles, respectivamente); rs2071942 (GG, GA e AA foram 58,9%, 35,7% e 5,4% nos pacientes e 63,3%, 34,2% e 2,5% nos controles, respectivamente). Todas as distribuições genotípicas estavam de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg (p > 0,05). Não houve diferença significativa na distribuição dos genótipos dos três polimorfismos entre os grupos de pacientes e de controles (p > 0,05). Não foi encontrada associação entre os polimorfismos rs5370, rs1800997, rs2071942 e os níveis séricos dos marcadores de inflamação (IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8) (p > 0,05). Por outro lado, foi observada uma associação entre o polimorfismo rs1800997 e níveis séricos da citocina pró-inflamatória TNF- $\alpha$ , os quais estavam significativamente aumentados nos pacientes com o alelo 4A (genótipos 3A/4A e 4A/4A) quando comparados aos dos pacientes com genótipo 3A/3A (3,63 vs. 1,52 pg/mL, p = 0,03). **Discussão e conclusão:** Estudo prévio associa o alelo 4A do polimorfismo rs1800997 com o aumento do nível de endotelina-1 (ET-1), que é um polipeptídeo pro-inflamatório em pacientes com hipertensão. Em pacientes com AF, o aumento da produção de ET-1 pode levar à redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, consequentemente contribui para a vasoconstrição e o estado infla-

matório. Essas observações são concordantes com o aumento de TNF- $\alpha$  em pacientes com o alelo 4A em comparação aos pacientes com genótipo 3A/3A. Assim, a investigação entre o polimorfismo rs1800997 e os níveis séricos de ET-1 pode auxiliar na compreensão do papel do polimorfismo na vasculopatia e na variabilidade fenotípica observada na AF.

## 83 PREVALÊNCIA DOS POLIMORFISMOS NO GENE DA DESIDROGENASE DE GLICOSE-6-FOSFATO (G6PD) EM DOADORES DE SANGUE NO AMAZONAS

Ferreira NS<sup>a</sup>, Anselmo FC<sup>a</sup>, Albuquerque SRL<sup>a</sup>, Fraiji NA<sup>a</sup>, Ferreira ACD<sup>b</sup>, Bacha TJ<sup>b</sup>, Soumanou AG<sup>b</sup>, Neto JPM<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF), Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

**Introdução:** A desidrogenase da glicose-6-fosfato encontra-se amplamente distribuída entre os tecidos humanos. No entanto, é no metabolismo da hemácia que a G6PD exerce a sua principal função, proteção contra agentes oxidantes. Apesar de os portadores dessa deficiência apresentarem-se como assintomáticos, agentes oxidativos, como alguns fármacos, podem levar ao estresse oxidativo e, por fim, nas hemácias, à hemólise. Há um conhecimento limitado de sua frequência e distribuição precisas na região amazônica. **Objetivo:** Conhecer a frequência da deficiência de G6PD e a prevalência de mutações responsáveis entre os doadores de sangue no estado do Amazonas. **Material e métodos:** Para a metodologia foram selecionados 1.200 doadores de sangue da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, 828 homens e 372 mulheres, e a caracterização da G6PD foi feita pela técnica de PCR em tempo real para sete polimorfismos da enzima. Foram identificados 94 doadores de sangue com a deficiência em G6PD, o que corresponde à frequência total de 7,83% e leva à caracterização dos polimorfismos: A- c.202 G>A / c.376 A>G (A-) em 88 casos (7,33%) e 680 G>T / 968 T>C (A-) em 2 casos (0,17%), para a variante Mediterranean (c.563 C>T) 3 casos (0,25%) e para a variante Chatham (c.1003G>A) um caso (0,08%). Não foram encontrados portadores das variantes Santamaria (c.542 A>T + c.376 A>G) e Santiago de Cuba (c.1339 G>A), valor encontrado em predominância em mulheres na forma heterozigota. Dos sete polimorfismos encontrados, somente dois não foram identificados na população. **Discussão e conclusão:** No estado do Amazonas, a prevalência de doadores de sangue com deficiência de G6PD não é rara. É necessário considerar a feitura da pesquisa rotineira da atividade de G6PD em doadores de sangue, pois, além da identificação dos indivíduos deficientes, também podemos tentar evitar a transfusão de hemácias com a enzimopatia em pacientes expostos ao risco de uma crise hemolítica.

## 84 PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA RECIDIVADA: RELATO DE CASO

Marconde SS<sup>a,b</sup>, Duarte JSM<sup>b</sup>, Silveira MB<sup>b</sup>, Aduan MA<sup>b</sup>, Prezotti ANL<sup>b</sup>, Brunhara LK<sup>a</sup>, Lopes GB<sup>a</sup>, Lopes MB<sup>a</sup>, Cazeli AB<sup>a</sup>, Novaes ACZL<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

<sup>b</sup> Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (Hemoes), Vitória, ES, Brasil

**Objetivo:** Relatar um quadro de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) com várias recidivas e relacioná-lo com os tipos de PTT. **Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, tipo relato de caso. **Relato de caso:** Paciente masculino, 29 anos, sem história familiar de PTT, sem consanguinidade, com antecedente de esquizofrenia e um episódio de PTT em março de 2017 atribuído ao uso de clozapina, o qual fazia uso desde 2006. Tratado com 11 sessões de plasmáfereze em outro serviço e substituída a clozapina por risperidona. Em julho de 2018 apresentou a primeira recidiva da doença (plaquetas 6.000/mm<sup>3</sup>, Hb: 10,6 g/dL). Na ocasião recebeu infusão de plasma fresco congelado (PFC) por 2 dias, prednisona 1 mg/kg/d e apenas uma sessão de plasmáfereze, evoluiu com recuperação das plaquetas (254mil plaquetas) e estabilização de hemoglobina. O paciente permaneceu em observação intra-hospitalar e, 4 dias após a sessão da plasmáfereze, iniciou com aumento progressivo de DHL (921 e 1.123 UI/L) e queda progres-

siva de plaquetas (123mil e 28mil/mm<sup>3</sup>), sem sinais de infecção. Devido à possibilidade de a risperidona estar associada a PTT, foi trocada por haldol e reiniciada plasmáfese. Feitas 5 sessões, com excelente evolução do quadro clínico e laboratorial. Em julho 2019, após quadro gripal, apresentou nova recidiva de PTT (Hb: 12 g/dL, plaquetas 15mil/mm<sup>3</sup>, DHL 1419 UI/L). Recebeu 6 dias de infusão de PFC, no segundo já apresentava reposta terapêutica com aumento da contagem de plaquetas (39 mil/mm<sup>3</sup>). Não foi feita plasmáfese e recebeu alta com Hb: 11,9 g/dL, plaquetas 221mil e DHL: 494 UI/L. **Discussão:** A PTT é uma doença rara, com incidência estimada em 2-10 casos por milhão de habitantes, caracterizada por trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática, sem outra explicação, associada a febre, sintomas neurológicos e/ou disfunção renal; 95% dos casos são adquiridos, causados por autoanticorpos que inibem a atividade da ADAMTS 13; menos de 5% dos casos são hereditários, uma condição autossômica recessiva causada por deficiência persistente da ADMATS 13. A PTT também pode ser secundária a gestação, transplantes, infecções, neoplasias e fármacos. A diferença entre PTT adquirida e hereditária pode ser verificada pela dosagem de ADAMTS 13 e pesquisa de autoanticorpo inibidor. Em apenas 15% dos casos adquiridos não é detectado o autoanticorpo. Infelizmente, esses exames não estão facilmente disponíveis nos serviços de saúde. Na prática, certos cenários clínicos são associados a alta probabilidade de PTT hereditária: crianças com menos de 10 anos com vários episódios da doença, história familiar da doença e pacientes com episódios prévios e de rápida resolução (1 a 2 dias) após infusão de plasma. Quanto à associação da PTT a fármacos, alguns dos critérios para essa relação causal são: a terapia com a droga precede a PTT e a recuperação completa e sustentada com a retirada da droga. **Conclusão:** O caso relatado levantou as hipóteses de PTT associada a fármacos e de PTT hereditária pelo comportamento clínico/laboratorial e pela resposta terapêutica. A definição mais precisa do tipo de PTT auxiliaria no planejamento terapêutico futuro e permitiria maior segurança para intervenções e tratamentos de outras patologias, monitoramento ativo de gatilhos de recidiva e avaliação para tratamento profilático de infusão de plasma ambulatorialmente.

## 85 QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Farias ACDN<sup>a,b</sup>, Moraes LX<sup>b</sup>, Guimarães TMR<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil

**Introdução:** O termo doença falciforme (DF) engloba um grupo de anemias hemolíticas hereditárias que têm em comum a presença de hemoglobina S dentro da hemácia. Representa a enfermidade hereditária mais prevalente no mundo. O comprometimento físico, emocional e social pode acarretar alteração na qualidade de vida (QV) desses pacientes. **Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida de pacientes com DF acompanhados no hospital do Hemope em 2018. **Material e métodos:** Estudo analítico, transversal, quantitativo. A população do estudo foi constituída por 50 pacientes com DF, maiores de 18 anos, internados na instituição durante a coleta dos dados. A amostra foi de 45 (90%) pacientes. A QV foi avaliada através do instrumento WHOQOL-bref, que analisa 4 domínios: físico, psicológico, social e ambiental, os resultados são quantificados de 0 a 100, quanto mais próximo de 100, melhor a QV. Na análise usamos o programa estatístico SPSS<sup>®</sup>20.0, com sintaxe específica do WHOQOL-Bref. O nível de significância foi 5% ( $p < 0,05$ ), os resultados foram analisados pelo coeficiente de correlação de Pearson. A coleta de dados foi feita de junho a agosto de 2018. O estudo foi aprovado pelo CEP-Hemope-CAAE 87232618.1.0000.5195. **Resultados:** 1) Variáveis sociodemográficas: a maioria era do sexo masculino (53%); cor parda autodeclarada (51%); estado civil casado (49%); faixa etária ampla (20 a 73 anos), faixa etária predominante 20 a 30 anos (62%); tinham 8 a 11 anos de estudo (78%); eram aposentados (71%) e renda familiar de 1 a 2 salários mínimos (84%). 2) Variáveis clínicas: apresentavam HbSS (71%), HbS $\beta$  (16%) e HbSC (13%); Hb > 8 g/dL (53%); Transfusões/ano  $\leq$  2 vezes (58%); Internamento/ano > 2 vezes (62%), média 6 internações/ano. Complicações clínicas: apresentavam complicações esplênicas (33%), vesícula biliar (31%), cardíacas (27%), úlceras (24%) e hepáticas (24%). 3) Qualidade de vida: constatamos um escore de QV global interme-

diária (53,6  $\pm$  18). Verificamos pior escore no domínio físico (44,76  $\pm$  18,78) e ambiental (50,14  $\pm$  16,47); e os melhores no domínio psicológico (63,8  $\pm$  16,92) e social (61,67  $\pm$  27,43). Entretanto, observamos que os pacientes que não moravam na capital apresentaram maior QV (57,97  $\pm$  20,55) em todos os domínios, especialmente nos domínios físicos (48,6  $\pm$  19,4;  $p = 0,041$ ) e ambiental (54,3  $\pm$  15,4;  $p = 0,028$ ). **Discussão:** As doenças crônicas promovem alterações físicas, emocionais e sociais, exigem mecanismos de adaptação dos indivíduos que, muitas vezes, repercutem diretamente sobre sua QV. Verificamos que a QV global da pesquisa foi avaliada como intermediária, de forma diferente dos valores encontrados em outros estudos brasileiros, que usaram o mesmo questionário, como Bahia (57,9) e Minas Gerais (63,4). Considerando que Recife tem apresentado, entre as capitais brasileiras, os maiores índices de vulnerabilidade social, composto pelos itens de infraestrutura urbana, capital humano, renda e trabalho, que representam três grandes conjuntos, cuja posse ou privação determina as condições de QV das populações, especialmente naquelas com doenças crônicas, justifica, em parte, os dados encontrados na pesquisa. **Conclusão:** A DF é uma doença crônica, compromete o desempenho das atividades do cotidiano e do trabalho dos pacientes progressivamente, influencia negativamente na QV, como foi constatado principalmente nos domínios físico e meio ambiente.

## 86 QUANTIFICATION AND TRANSCRIPTIONAL NETWORK PROFILE OF BFU-E AND CFU-E OF SICKLE PATIENTS

Milhomens J<sup>a,b</sup>, Ferreira AR<sup>a,b</sup>, Hoss SE<sup>c,d,e</sup>, Rós FA<sup>a,b</sup>, Palma PVB<sup>a</sup>, Lamarre Y<sup>b</sup>, Sandoval ESR<sup>a</sup>, Covas DT<sup>a,b</sup>, Nemer WE<sup>c,d,e</sup>, Kashima S<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Hemocentro de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brazil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

<sup>c</sup> Université de Paris, UMR\_S1134, BIGR, Inserm, F-75015 Paris, France

<sup>d</sup> Institut National de la Transfusion Sanguine, F-75015 Paris, France

<sup>e</sup> Laboratoire d'Excellence GR-Ex, Paris, France

Burst-forming unit-erythroid (BFU-E) and colony-forming unit-erythroid (CFU-E) are the erythroid committed hematopoietic progenitors that give rise to erythroblasts. Traditionally defined by colony assays and, more recently, by molecular markers such as Glycophorin, CD34, CD71, and CD36, these cell populations are key elements to understanding erythropoiesis in health and disease. In sickle cell anemia (SCA), the state of chronic inflammation and anemia leads to a condition of stress and ineffective erythropoiesis. In addition, there is strong evidence that early erythroid progenitor populations present key roles on the HbF level phenotype of mature red cells in SCA. We therefore propose to apprise the status of circulating erythroid progenitors in the context of SCA compared to healthy volunteer blood donors and analyze the gene expression profile of BFU-E and CFU-E clonal-derived erythroid differentiation culture, based on erythropoietic and HbF synthesis-related transcriptional networks. Adult sickle patients, < 50 years old, not under hydroxyurea treatment and with no other inherited or acquired co-morbidity will enter the study ( $n = 05$ ). Circulating BFU-E and CFU-E will be stained and sorted as described in the literature (Li, J. et al. *Blood*, 2014). Bulk-sorted cells will be assessed by gene expression analysis; single indexed-sorted BFU-E and CFU-E ( $n = 10$ ) will be cultured in serum-free IMDM media containing serum substitute, stem cell factor and erythropoietin for 15 days, under 05% O<sub>2</sub> and 37°C. Cell growth will be assessed daily; at Day 15, clones will be split in half to be analyzed either by flow cytometry for erythroid differentiation parameters or gene expression. Flow cytometry and gene expression data will be normalized by internal controls, fit for each technique. Data from patients will be compared to that of healthy donors by ANOVA and to possible co-factors (age, gender, treatment and others) by linear regression models. All statistical analysis will be performed on *GraphPad Prism* or *R* statistical applications. Our preliminary results are on the quantification of red cells containing HbF (F-cells) of 3 subjects (mean age is 38.3 y/o) by flow cytometry. The mean percentage of F-cells is 2.23%, and 0.53% of F-reticulocytes. The next steps lie on the quantification of circulating BFU-E and CFU-E of the study subjects and the setting of clonal differentiation analysis and erythropoiesis-related gene expression profile of these clones.

### 87 RELAÇÃO DO POLIMORFISMO RS3800231 NO GENE FOXO3 E DA GRAVIDADE CLÍNICA COM MARCADORES DE ESTRESSE OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME

Bernardo VS<sup>a</sup>, Zucão ACA<sup>a</sup>, Torres FF<sup>a</sup>, Ishizawa MM<sup>a</sup>, Silva DGH<sup>a</sup>, Lobo CLC<sup>b</sup>, Junior EB<sup>c</sup>, Domingos CRB<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

**Introdução:** A anemia falciforme (AF) apresenta uma fisiopatologia complexa com quadro oxidativo crônico e um curso clínico altamente variável, e é afetada por vários fatores modificadores. **Objetivo:** Verificar a influência do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs3800231 (35-2764A>G) do gene FOXO3 e da gravidade clínica, bem como qualquer interação entre essas variáveis independentes sobre marcadores de estresse oxidativo em indivíduos com AF. **Material e métodos:** A casuística foi composta por 113 indivíduos com AF provenientes do Hemocentro do Rio de Janeiro (Hemorio), com diagnóstico confirmado 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 níveis plasmáticos de biomoléculas oxidadas (BO) foram obtidos por meio da reação dessas com o ácido tiobarbitúrico e posterior análise colorimétrica. Atividade da enzima catalase (CAT) foi obtida a partir do decréscimo da absorbância do peróxido de hidrogênio. Na análise estatística foi adotado o teste *General Linear Models*, no formato Anova fatorial, com o *software* Statistica 8.0. Dessa forma, estabeleceram-se os genótipos do gene FOXO3 [homozigotos selvagens (AA) e indivíduos com pelo menos um dos alelos mutante (\_G), devido ao número amostral de homozigotos mutantes] e classificação clínica encontrados como preditores; o uso de hidroxicarbamida, gênero e idade como covariáveis e os parâmetros bioquímicos avaliados como variáveis dependentes. Dos 113 indivíduos analisados, 25 foram classificados com a gravidade leve (15 AA, 10 \_G), 61 intermediária (42 AA, 19 \_G) e 27 grave (15 AA, 13 \_G). Não foi encontrada influência do polimorfismo estudado ( $p = 0,497$ ), bem como da gravidade clínica ( $p = 0,158$ ), sobre a atividade da CAT. Por outro lado, a presença do polimorfismo em pelo menos um alelo resultou no aumento dos níveis plasmáticos de BO ( $p = 0,0158$ ). Além disso, os indivíduos classificados com gravidade intermediária apresentaram maiores valores de BO em relação ao subgrupo leve ( $p = 0,0334$ ). No entanto, não foi constatado qualquer efeito da interação dos preditores sobre a atividade da CAT ( $p = 0,622$ ) ou sobre os níveis de BO ( $p = 0,833$ ). Esses dados sugerem que o SNP rs3800231 pode interferir na atividade transcricional desse fator de transcrição que exerce funções-chave em vários estágios da eritropoese e em distintos processos biológicos eritroides, como na regulação de genes que codificam enzimas antioxidantes. Por fim, concluiu-se que o agravamento clínico da AF e sua co-herança com o polimorfismo rs3800231 contribuíram significativamente para o aumento de lesões oxidativas em biomoléculas.

### 88 RELATO DE CASO: HETEROGENEIDADE CLÍNICA ENTRE IRMÃOS GERMANOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME

Albuquerque CCMEX<sup>a</sup>, Gonçalves MS<sup>b</sup>, Neto JPM<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

<sup>b</sup> Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

**Introdução:** Os principais elementos na fisiopatologia na anemia falciforme (AF) envolvem a interação de hemólise, vaso-oclusão e resposta inflamatória. As crises dolorosas são a principal causa de hospitalização, ocorrem devido à oclusão da microvasculatura, resulta em isquemia tecidual localizada e dor. **Objetivo:** Descrever a clínica heterogênea entre irmãos germanos portadores da anemia falciforme. Caracterizar a evolução da clínica entre irmãos germanos homozigotos para HbS (SS) com diferença de 3 anos diagnosticados e acompanhados na

Fundação Hemoam. **Relato de caso:** SNM, 37 anos, sexo feminino, diagnosticada aos 6 anos devido uma elevada icterícia e anemia. Seu perfil de hemoglobina no diagnóstico apresentou concentração de 7,3% de Hbfetal. Apresentou na infância diversas intercorrências infecciosas, como pneumonia, sinusopatia e infecções das vias aéreas superiores de repetição, crises dolorosas, frequentes artralgia, dores em MMSS e MMII. Teve colelitíase aos 18 anos e foi submetida a colecistectomia aos 19 anos. Aos 24 anos teve uma gravidez chegada a termo sem complicações. Iniciou uso de hidroxiureia aos 29 anos, manteve-se necessidade de 2 transfusões/ano, apresentou médias de 5 crises dolorosas/ano. FNM, 34 anos, sexo masculino, diagnosticado com AF aos 4 anos de idade devido a intensas dores ósseas. Seu perfil de hemoglobina no diagnóstico foi de 22,1% de hemoglobina fetal. Apresentou várias internações hospitalares, crises vaso-oclusivas de repetição com média de 10 episódios/ano durante infância e adolescência, diminuiu consideravelmente na vida adulta, com média de 4/ano. Apresentou necrose asséptica de cabeça do fêmur aos 16 anos sem correção ortopédica e devido a isso tem alteração postural. Apresentou ainda após adolescência colelitíase com colecistectomia. Atualmente recebe 2 transfusões de concentrado de hemácias por ano, com média de 4 episódios dolorosos, porém sem necessidade de internação. Iniciou uso de hidroxiureia, assim como sua irmã, aos 29 anos. **Conclusão:** A literatura brasileira e a mundial já demonstram a enorme heterogeneidade clínica entre os pacientes portadores de AF. Como vemos neste caso entre irmãos germanos, a possível igualdade genética demonstrou diferentes comorbidades, o que claramente enfatiza a importância dos fatores ambientais, socioeconômicos, além dos genéticos, relacionados a respostas individuais.

### 89 RELATO DE CASO: SEQUESTRO HEPÁTICO EM PORTADOR DE ANEMIA FALCIFORME

Bannwart JV, Campanaro CM, Sakurai JT, Gomes HA, Pradela LB, Shimabuko KD, Giampietro JM, Oliveira EM

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

**Introdução:** A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia na qual ocorre a presença da hemoglobina anômala SS (HbSS), resultado da troca do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia beta. É uma doença crônica, progressiva e um problema de saúde pública pela sua prevalência. O fígado pode ser afetado nessa patologia por complicações vasculares decorrentes das crises vaso-oclusivas, pela sobrecarga de ferro devido a múltiplas transfusões sanguíneas e própria hemólise crônica, que contribui para formações de cálculos biliares pigmentados. Além disso, o fígado é capaz de repressar hemácias em seu interior e levar a agudização da anemia, choque hipovolêmico e morte, identificada como sequestro hepático. O sequestro hepático é raro e implica alto risco de mortalidade. **Objetivo:** Relatar a necessidade do diagnóstico precoce de sequestro hepático e suas complicações na doença falciforme, além de cuidados com aspectos emocionais no paciente portador de doença falciforme. **Material e métodos:** Relato de caso clínico, baseado em acompanhamento clínico, e relato em prontuário e revisão de literatura. **Relato de caso:** Paciente de 33 anos, sexo masculino, internado por tentativa de suicídio e dor lombar, com hemoglobina (Hb) de 8,1 g/dL. Evoluiu rapidamente com queda do Hb para 4,8 g/dL; dor à palpação em quadrante superior direito do abdome, hepatomegalia com aumento progressivo do fígado à palpação e com discretas alterações de enzimas hepáticas, bilirrubinas (à custa de bilirrubina direta) e DHL. A hepatomegalia foi confirmada por meio de ultrassonografia. Após exame clínico, optou-se pela feita de transfusão de dois concentrados de hemácias e paciente evoluiu com melhora e redução da hepatomegalia progressiva. Recebeu analgesia com morfina, com boa evolução. Na RMN encontrou-se necrose óssea em L5. Foi avaliado e acompanhado pela equipe de saúde mental desde a internação e manteve seguimento após a alta. **Discussão e conclusão:** Nos casos de sequestro hepático é necessário o diagnóstico precoce e, mediante esse, a indicação de transfusão de concentrado de hemácias para bloqueio do sequestro e prevenção de desfechos desfavoráveis. É a terapia de escolha e define o prognóstico. Vale reforçar a importância da terapia álgica adequada, em horários regulares e de acordo com a intensidade da dor referida, pois o sofrimento desses pacientes pode levá-los às tentativas de autoextermínio, consciente ou não. Os aspectos de qualidade de vida devem ser valorizados a cada consulta e no seguimento desses pacientes.

## 90 RELEVÂNCIA DA TRIAGEM NEONATAL E APOIO DE ANÁLISE MOLECULAR PARA O DIAGNÓSTICO PRECOZE DAS HEMOGLOBINOPATIAS GRAVES

Oliveira MD<sup>a</sup>, Ramos VS<sup>a</sup>, Souza RF<sup>a</sup>, Bernardes LG<sup>a</sup>, Pimentel RA<sup>b</sup>, Jaime FMP<sup>b</sup>, Araújo TPT<sup>b</sup>, Belini-Junior E<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campus de Três Lagoas (UFMS/CPTL), Três Lagoas, MS, Brasil

<sup>b</sup> Laboratório do Serviço de Referência em Triagem Neonatal da Apae de Anápolis, Anápolis, GO, Brasil

**Objetivo:** Relatar a relevância das análises de DNA no diagnóstico precoce de um caso de beta talassemia maior identificada pelo Serviço de Triagem Neonatal do Estado de Goiás–Apae/Anápolis-GO. **Material e métodos:** Amostras de sangue total de três indivíduos, pai (28 anos), mãe (26 anos) e probando (8 meses) foram enviadas para o Laboratório de Genética da UFMS/CPTL para diagnóstico molecular de perfil hemoglobínico sugestivo de beta talassemia grave. Foram feitas análises eletroforéticas, cromatográficas (HPLC – Ultra2, Trinity Biotech, Kit Resolution e Genesys), citológicas e de biologia molecular (sequenciamento do gene *HBB* [beta globina] pelo método de Sanger com o uso do sequenciador 3730xl DNA analyser). **Resultados:** O pai apresentou perfil eletroforético e cromatográfico Hb AA+A<sub>2</sub> aumentada, a concentração foi de HbA<sub>1</sub> = 85,5%; HbA<sub>2</sub> = 5,0% e Hb F = 0%; a mãe com perfil eletroforético e cromatográfico Hb AA+A<sub>2</sub> e frações de Hb A<sub>0</sub> = 84,7%; Hb A<sub>2</sub> = 5,6%; Hb F = 0%; probando com perfil eletroforético e cromatográfico de Hb FF e com concentrações de Hb A<sub>0</sub> = 0%; Hb A<sub>2</sub> = 2,1%; HbF = 92%. O resultado da análise de sequenciamento do gene *HBB*, na amostra da mãe e do pai, respectivamente, demonstrou a mutação HBB:c.92+1G>A (IVS-I-5 G>A) e HBB:c.92+5G>A (IVS-I-1 G>A), ambas em heterozigose; e no probando as mutações HBB:c.92+1G>A e HBB:c.92+5G>A em cada alelo, foi um heterozigoto composto. **Discussão:** A triagem neonatal tem papel importante no diagnóstico de hemoglobinopatias, pois direciona melhor diagnóstico ou conduta, seja laboratorial ou clínica. No referido caso, o probando apresentou perfil hemoglobínico anormal para idade (ausência de Hb A) e as hipóteses de diagnóstico seriam: homozigoto para persistência hereditária de Hb fetal ou beta talassemia maior. Após análises dos pais, ambos apresentaram traço de talassemia beta ou clinicamente como talassemia beta menor. A partir dessa observação, as análises do probando demonstrou presença das duas mutações proveniente dos pais: β<sup>0</sup> talassemia (IVS-I-1 G>A) e β<sup>grave</sup> talassemia (IVS-I-5 G>A). Dessa forma, geraram um estado de heterozigoto composto e clinicamente classificado como beta talassemia maior. A talassemia é o distúrbio monogenético mais comum no mundo, tem alta incidência nas regiões do Mediterrâneo, Oriente Médio, Índia e sudeste da Ásia. Entretanto, os processos de migração fizeram com que houvesse aumento de casos em outras regiões do mundo. Crianças com beta talassemia maior evoluem bem até 10 a 11 anos, com crescimento e desenvolvimento normais, caso sigam um programa de transfusão sanguínea adequado. Após essa idade, os indivíduos tm maior chance de desenvolver complicações graves relacionadas à sobrecarga de ferro. Além disso, podem apresentar palidez, problemas alimentares, diarreia, irritabilidade, episódios recorrentes de febre e esplenomegalia. **Conclusão:** Em regiões em que a incidência de talassemia é baixa ou não totalmente conhecida, a triagem neonatal tem um papel importante para rastrear os perfis de Hb anormais e direcionar o diagnóstico molecular conclusivo de hemoglobinopatias graves. O conhecimento das mutações de beta talassemia é importante para o entendimento da relação genótipo-fenótipo e o aconselhamento genético sobre as beta talassemias.

## 91 RUPTURA ESPLÊNICA DURANTE TRABALHO DE PARTO EM HEMOGLOBINOPATIA SC: RELATO DE CASO

Pereira GC<sup>a,b</sup>, Santiago LMM<sup>a,b</sup>, Morais ALL<sup>a,b</sup>, Santos FLS<sup>a,b</sup>, Santis GC<sup>a,b</sup>, Silva-Pinto AC<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>b</sup> Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

**Introdução:** A hemoglobinopatia SC (HbSC) é uma anemia hemolítica hereditária com diversas manifestações. No baço, a vaso-oclusão crô-

nica promove aumento de volume por congestão e, após episódios de isquemia recorrentes, evolui para autoesplenectomia a partir da infância. Entretanto, alguns pacientes preservam o baço e podem persistir com esplenomegalia na vida adulta. **Objetivo:** Relatar caso de ruptura esplênica durante trabalho de parto em paciente portadora de HbSC em seguimento em serviço de hemoterapia de referência. **Material e métodos:** Feita revisão de prontuário médico, inclusive ficha operatória e laudo anatomopatológico. **Relato de caso:** Mulher, 27 anos, portadora de HbSC, com baço palpável a 5 cm do rebordo costal esquerdo, tratada com suplementação de ácido fólico e sem complicações associadas à doença de base. Negava outras comorbidades. Primigesta de feto único, em seguimento no ambulatório de pré-natal de alto risco. Com 37 semanas e 5 dias de idade gestacional, iniciou trabalho de parto e procurou atendimento em hospital terciário. Exame de admissão mostrou Hb 9,0 g/dL. Após cerca de 12h, foi feito parto vaginal não instrumental, com nascimento de recém-nascido do sexo feminino com peso adequado para a idade gestacional. Após 6 horas do horário do parto, foi coletado hemograma de rotina, que mostrou Hb 5,0 g/dL. Foi solicitada transfusão de 2 concentrados de hemácias. Após 2h, antes de receber a transfusão, a paciente evoluiu com choque circulatório refratário à expansão volêmica com necessidade de intubação orotraqueal e droga vasoativa. Nesse momento, foi coletado novo hemograma, que evidenciou Hb 2,7 g/dL. Feita ultrassonografia de abdome que identificou grande quantidade de líquido livre intra-abdominal. Paciente foi submetida à laparotomia exploratória de urgência com achado cirúrgico de hemoperitônio, rotura esplênica e laceração da cauda do pâncreas, com sangramento venoso ativo. Feita esplenectomia e hemostasia com sucesso. Paciente foi levada para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Exame anatomopatológico confirmou baço de tamanho aumentado, 1.276 g e 19 x 12 x 10 cm, com cápsula distendida por congestão venosa e presença de 3 áreas de ruptura capsular, a maior com 6,5 x 5 cm. No dia seguinte, evoluiu com nova instabilidade hemodinâmica e foi reabordada, foi identificado sangramento na loja esplênica. Devido a edema visceral, foi necessária peritonostomia e feitura de 3 procedimentos adicionais para fechamento da cavidade abdominal. Paciente recebeu alta da UTI após 20 dias. Na semana seguinte, evoluiu com edema agudo de pulmão e retornou à UTI, onde fez ecocardiograma que mostrou fração de ejeção de 31% (exame prévio 61%) às custas de hipocinesia difusa, caracterizou-se miocardiopatia periparto. Paciente recebeu alta hospitalar após 3 semanas e evoluiu com recuperação da função cardíaca após um ano do evento. Atualmente, mantém seguimento regular em serviço de hemoterapia e apresenta episódios eventuais de crise vaso-oclusiva. **Discussão:** Foi relatada uma complicação rara em pacientes portadores de HbSC, uma vez que a incidência de ruptura esplênica é pequena e geralmente está associada a trauma. A ocorrência durante o esforço do parto é incomum. **Conclusão:** A persistência do baço na idade adulta em portadores de HbSC exige atenção para complicações graves, como o sequestro e a ruptura esplênica.

## 92 TRAÇO TALASSÊMICO: UMA REVISÃO

Souza IS, Rosa DC, Garcia JRS, Oliveira BC, Saraiva TES, Freitas ACMS, Nasralla FD

Universidade Feevale, Nova Hamburgo, RS, Brasil

**Introdução:** Traço talassêmico ou talassemia menor é uma doença mais comum em descendentes da área do mar Mediterrâneo. Ocorre quando uma pessoa tem somente um traço da doença e sua causa é relacionada ao cromossomo 11, que controla as cadeias β; essas são mutações/alterações hereditárias. A redução da taxa da síntese da globina β é menor nas formas β<sup>0</sup> e β<sup>+</sup>, mas já é o suficiente para causar uma leve anemia microcítica e hipocrômica. **Objetivo:** Relatar características do traço talassêmico. **Material e métodos:** Pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Medline e SciELO. **Discussão:** O traço talassêmico em boa parte das vezes é mal diagnosticado, pois é facilmente confundido com uma anemia ferropriva, e as pessoas recebem um tratamento inadequado. Uma HbA2 de 4% geralmente é considerada mais segura para diagnóstico de talassemia menor, embora níveis acima de 3,5% já sejam considerados como valor de corte, mas os valores de HbA2 entre 3,5% e 4,0% podem ser encontrados no desvio-padrão e a pessoa pode não ser portadora do traço. Se a pessoa apresentar esses valores de HbA2 e au-

sência de hipocromia e microcitose, ela pode ser um caso silencioso de talassemia  $\alpha$ . Nos exames laboratoriais, as talassemias  $\beta 0$  e  $\beta +$  apresentam algumas características, como o aumento de HbA2, hipocromia e microcitose, VCM (volume corpuscular médio) mais baixo, desproporcional à anemia, diminuição de HCM (hemoglobina corpuscular média), normal ou discreta diminuição de CHCM (concentração de hemoglobina corpuscular média), normal ou discreto aumento de RDW (distribuição de glóbulos vermelhos), reticulócitos em torno de 2% a 5%, hemoglobina total acima de 10 g/dL para crianças, entre 10,1 g/dL e 12,0 g/dL para mulheres e 10,5 g/dL a 14,5 g/dL para homens. Os valores de VCM reduzidos estão diretamente relacionados ao tipo de mutação  $\beta 0$  e  $\beta +$ . Na forma  $\beta 0$ , o VCM estará mais baixo do que na forma  $\beta +$ . A doença geralmente não apresenta sintomas e por esse motivo muitos portadores acabam por não saber que têm o traço, mas pode causar astenia, cansaço, palidez cutânea e uma leve anemia, que não se resolve com a suplementação de ferro. Um dos problemas será no momento em que um causal portador resolver ter filhos, se apenas um dos pais tiver o traço os filhos poderão ou não nascer com o traço, mas se ambos do casal tiverem o traço haverá um grande risco de o filho nascer com talassemia maior, que é considerado o tipo mais grave, pois exige transfusões sanguíneas a cada 20 dias por toda a vida em 25% dos casos. Para o diagnóstico no período neonatal é feito o teste do pezinho ampliado. Se o resultado der positivo, para confirmar deverão ser feitos a análise de hemoglobina e exames moleculares para identificação da mutação. Em crianças ou adultos o diagnóstico é feito inicialmente por um hemograma, e, em caso de positividade, deverão ser feitos eletroforese e testes moleculares para identificação das mutações. Para a talassemia menor não há tratamento, pois não existem medidas preventivas contra esse tipo de mutações. **Conclusão:** Por isso a importância do diagnóstico precoce. Para os casais com histórico familiar e que pretendem ter filhos, seria de grande importância um aconselhamento com um geneticista, para que possam ter a consciência exata do risco de que seus filhos possam nascer com traço e com outras anemias hereditárias, para que assim possam ter um melhor planejamento familiar e bem mais consciente.

### 93 USO DE GEL DE PLAQUETAS AUTÓLOGO NO TRATAMENTO DE ÚLCERAS DE PERNA EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Silva CM, Silva ACM, Silva JVF, Moura JC, Lúcio KCRM, Martins ML

Hemocentro de Belo Horizonte, Fundação Hemominas, Belo Horizonte, MG, Brasil

**Objetivos:** Identificar os pacientes com úlceras ativas em pacientes com doença falciforme (DF) em acompanhamento no Hemocentro de referência e iniciar tratamento com curativos e aplicações de gel de plaquetas autólogo (GPA) e testar a sua eficácia. **Metodologia:** Foi feita a revisão dos prontuários com coleta de dados clínicos e laboratoriais de pacientes com úlcera de perna e sem histórico desse agravo. Os pacientes com úlceras ativas foram sorteados aleatoriamente para se submeter ao tratamento com o GPA, obtido de plasma rico em plaquetas, colhido no dia do curativo. **Resultados:** Foram identificados 42 pacientes com úlceras de perna em atividade. De acordo com os critérios de inclusão, 4 pacientes foram sorteados aleatoriamente para receber o tratamento com o GPA. O paciente 1 iniciou o tratamento com duas úlceras, uma na perna direita (D) (1,17 cm<sup>2</sup>) aberta havia 8 meses e outra na perna esquerda (E) (2,73 cm<sup>2</sup>) aberta havia dois anos. A úlcera da perna D cicatrizou completamente com quatro semanas de tratamento, enquanto a úlcera da perna E chegou a apresentar uma redução de 92% da sua área após o 27º tratamento, voltou a aumentar. Após 47 tratamentos com GPA, a área dessa úlcera reduziu 72%. Ao longo desse acompanhamento, o paciente ainda desenvolveu quatro úlceras. As úlceras recém-abertas cicatrizaram com uma a 19 semanas de tratamento. A paciente 2 tinha uma úlcera ativa por quatro anos na perna E (24,40 cm<sup>2</sup>) que apresentou uma redução de área nos primeiros 5 tratamentos com GPA, aumentou nas semanas seguintes, quando o tratamento foi interrompido após 14 semanas de seguimento. Ao longo de seu acompanhamento, ela desenvolveu outra úlcera na perna D. A paciente 3 iniciou o tratamento com GPA de uma úlcera ativa havia 6 anos (3,76 cm<sup>2</sup>) cuja redução de área atingiu 52% com 16 aplicações do gel. A paciente 4 apresentou uma grande úlcera (40,19 cm<sup>2</sup>) aberta havia um ano, cuja

redução de área alcançou 29% após 6 tratamentos com GPA. **Discussão:** Apesar de avanços no tratamento da DF, com abordagens modificadoras da doença como a hidroxiureia e as transfusões sanguíneas, as úlceras de perna continuam a ser uma complicação com carência de opções de tratamento efetivo. O gel de plaquetas, obtido pela ativação da fração de plasma rico em plaquetas, fornece uma série de fatores que atuam diretamente no processo de cicatrização. Tem mostrado eficácia no tratamento de diversos tipos de feridas, por promover a cicatrização, combater as infecções e diminuir a dor associada às lesões. Neste estudo com pequeno número de pacientes, observou-se resposta variada ao tratamento com o GPA. Todos mostraram redução inicial das úlceras e fechamento de muitas delas, entretanto a resposta não foi sustentada e o tratamento foi interrompido. O gel de plaquetas heterólogo pode ser opcional para o tratamento, permite maior cobertura da ferida com curativos mais frequentes. **Conclusão:** Com os cuidados semanais pela equipe, observou-se melhoria no autocuidado e na qualidade de vida e houve resposta parcial ao uso do GPA.

### 94 VITAMIN D RECEPTOR (VDR) GENE POLYMORPHISMS AND SICKLE CELL ANEMIA SEVERITY

Arcanjo GS<sup>a</sup>, Batista JVG<sup>a</sup>, Oliveira JMF<sup>a</sup>, Domingos IF<sup>a</sup>, Araújo ABS<sup>a</sup>, Andrade AMG<sup>a</sup>, Anjos ACMD<sup>b</sup>, Araújo AS<sup>b</sup>, Araújo ARL<sup>a</sup>, Bezerra MAC<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

<sup>b</sup> Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brazil

**Introduction:** Vitamin D, through binding to its specific receptor, vitamin D receptor (VDR), executes actions that go beyond calcium metabolism and has an impact on sickle cell anemia (SCA) pathophysiology, such as regulation of inflammation, vascular tone, and thrombogenesis. Genetic polymorphisms that can potentially alter VDR functionality or its levels may modify vitamin D's mechanism of action and have already been associated with inflammatory, immune and cardiovascular diseases, amongst others. Herein, we aimed to examine the impact of polymorphisms in the VDR gene on the different phenotypic spectra observed in patients with SCA. **Methods:** A total of 431 SCA patients (median age: 10 years, range: 02 to 17 years, 53% males) diagnosed and followed in a single hematology reference center in northeast Brazil were included. Medical records of each patient were evaluated to extract the clinical data (frequencies of dactylitis, acute splenic sequestration, acute chest syndrome, priapism, cerebrovascular disease and abnormal transcranial Doppler velocity). Genotyping for *FokI* (C/T, rs2228570) and *Cdx-2* (A/G, rs11568820) VDR gene polymorphisms was performed by real-time PCR with TaqMan® fluorogenic probes. Fisher's exact test and chi-squared test were employed for statistical analysis comparisons with the level of significance set to 5%. **Results:** Distribution of VDR *Cdx-2* genotypes was: 28% for GG, 53% for AG and 19% for AA. For *FokI* polymorphism genotype frequencies were: 46% for CC, 46% for CT and 8% for TT. No association was observed between *Cdx-2* polymorphism and the clinical variables analyzed. In contrast, variant genotype (TT) for *FokI* polymorphism was found to be associated with cerebrovascular disease (CVD) ( $p = 0.01$ , OR: 3.5, 95% CI 1.4-8.7). Allelic analysis showed T as a risk allele for CVD development ( $p = 0.005$ ; OR: 1.9; IC 95%: 1.23-3.00). In agreement, the cumulative risk of cerebrovascular disease showed that patients with TT genotype had a higher rate of CVD development (35%) when compared to CT and CC (14%) genotypes. Additionally, TT genotype was associated with a shorter time to CVD development ( $p = 0.001$ ). Besides, patients with variant genotype TT for *FokI* polymorphism had higher frequencies of abnormal transcranial Doppler velocity (conditioning and high risk for stroke) ( $p = 0.010$ ). **Conclusions:** In summary, these results seem to indicate *FokI* polymorphism of the VDR gene as a potential risk modulator for cerebrovascular complications in SCA. The evaluation of genetic influence on cerebrovascular disease propensity in SCA is valuable, since the incorporation of molecular markers along with transcranial Doppler will especially benefit patients with normal or inadequate/inconclusive results, as for those patients it is known that the stroke risk exists, although it can't be identified by the usual method of detection.

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

### 95 ALFA-TALASSEMIA ASSOCIADA À HEMOGLOBINA DE HASHARON

Tedde BEL<sup>a</sup>, Silva ALJ<sup>a</sup>, Lusvarghi JGM<sup>a</sup>, Santos MNF<sup>a</sup>, Moura MMD<sup>a</sup>, Camargo CR<sup>a</sup>, Borges CO<sup>a</sup>, Oliveira JC<sup>a</sup>, Domingos CRB<sup>b</sup>, Lorenzetti A<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

<sup>b</sup> Biologia, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (Iblice), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

**Objetivo:** Relatar um caso de alfa talassemia associada à hemoglobina Hasharon do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Metodologia:** Os dados foram obtidos de forma sistemática por meio de entrevista e revisão do prontuário, após autorização do paciente. **Relato de caso:** Masculino, 40 anos, admitido no Hemocentro de SJRP devido a diagnóstico de hemoglobinopatia não especificada. Relatou acompanhamento com hematologista desde a infância, época em que necessitou de múltiplas transfusões de hemácias. Investigação em outro serviço com eletroforeses de hemoglobina inconclusivas. Havia 6 meses, apresentara pneumonia grave, com internação em leito de UTI e pioria significativa dos níveis hematimétricos na ocasião, bem como provas de hemólise positivas. Iniciada nova investigação, cujos exames evidenciaram: Hb 12,6, Ht 46, VCM 72, HCM 19, RDW 19,4, leucócitos 13.900, plaquetas 429 mil; BI 1,53; RET 3,3; DHL 220; curva de fragilidade osmótica desviada para a esquerda; eletroforese de Hb (HPLC) com HbA 4,4%, HbA2 2,6%, HbF 0,1%, HbH 5,4% e 79,5% de Hb variante, a qual foi evidenciada na posição S/D. Análise molecular em laboratório especializado elucidou que o paciente apresentava alfa talassemia com presença de hemoglobina variante instável do tipo Hasharon. **Discussão:** As hemoglobinopatias são as doenças genéticas hereditárias mais comuns do mundo, atingindo cerca de 7% da população mundial. Decorrem da diminuição na síntese de cadeias globina ou da produção de cadeias anormais. As globinas, juntamente com o grupo heme, são responsáveis pela formação da hemoglobina, proteína contida nos eritrócitos, responsável pelo transporte de oxigênio e gás carbônico no sangue. A alfa talassemia é um tipo de hemoglobinopatia que decorre da deleção de um a 4 genes codificadores da cadeia alfa-globina, presentes no cromossomo 16; uma deleção caracteriza portador assintomático; 2 deleções caracterizam alfa talassemia menor, que culmina em microcitose com ou sem anemia leve; 3 deleções dão origem à síndrome da hemoglobina H, que cursa com anemia microcítica moderada; e 4 deleções representam a hidropsia fetal, incompatível com a vida extrauterina. Raramente, as síndromes alfa talassêmicas decorrem não de deleções, mas de mutações nos genes HBA1 e HBA2, o que acarreta a formação das chamadas hemoglobinas variantes instáveis. A hemoglobina Hasharon provém da troca de um aspartato por uma histidina no códon 47 de um dos genes alfa-globina, aparece mais comumente em heterozigose. O quadro clínico é de anemia hemolítica com esplenomegalia na infância, sem grandes repercussões na vida adulta, época em que a anemia pode ressurgir diante de situações críticas como desidratação e infecção. O hemograma apresenta-se com ou sem anemia, mas sempre com microcitose e hipocromia. A eletroforese evidencia HbA reduzida ou nula, com HbF normal ou baixa e presença de hemoglobina variante não identificável. O diagnóstico é confirmado por biologia molecular. O tratamento é de suporte, com uso de ácido fólico e suporte transfusional, se necessário. **Conclusão:** A hemoglobina Hasharon é rara e de difícil diagnóstico, com incidência maior em indivíduos de origem europeia, especialmente os judeus Ashkenase. Aparece com maior frequência associada à alfa talassemia. É um importante diagnóstico diferencial em pacientes portadores de hemoglobinas variantes, apresenta-se, comumente, com hemólise na infância e diante de quadros clínicos agudos como desidratação e infecção no indivíduo adulto.

### 96 ALTERAÇÕES ORAIS EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Oliveira TDSL<sup>a</sup>, Mendes VLDC<sup>b</sup>, Brum SC<sup>a</sup>, Caldas R<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Objetivo:** Descrever as alterações orais decorrentes da anemia falciforme (AF) em uma população brasileira. **Material e métodos:** Estudo observacional transversal com amostra por conveniência de portadores de AF. Após aprovação ética, fez-se avaliação odontológica com coleta de dados clínicos. **Resultados:** Investigaram-se 50 pacientes, na maioria mulheres (56%). Grande parte consistiu de pardos (54%) e negros (40%). Os participantes apresentaram idade média de 17,22 ± 15,18 anos, com doença diagnosticada ao nascer em sua maioria (74%). Todos os pacientes apresentaram ao menos uma alteração bucal. As manifestações bucais encontradas foram palidez da mucosa (74%), hipomineralização do esmalte (56%), xerostomia (44%), dor de origem bucal (22%), alteração periodontal (18%), neuropatia do nervo mandibular (14%), atraso na erupção dentária (10%), glossite atrófica (8%) e lesões da mucosa oral (4%). A maioria dos indivíduos não apresentou alterações clínicas na articulação temporomandibular. Respirar pela boca e ranger os dentes foram os hábitos viciosos de maior prevalência, corresponderam a 42% e 34% dos casos, respectivamente. Na análise clínica geral, 54% dos pacientes sofreram internações no ano. Transfusões sanguíneas foram frequentes em 64% da amostra. Em ambas as situações, as causas mais comuns foram crises álgicas e pneumonia. **Discussão:** O Brasil tem significativa incidência de AF, devido à grande miscigenação de sua população com negros (Ministério da Saúde, 2015). A maioria de pardos nesta pesquisa reflete esse caráter. A detecção precoce da AF está incluída no programa de triagem neonatal no Brasil (MS, 2015), cujo funcionamento parece efetivo conforme o índice de 74% de recém-nascidos diagnosticados nesta casuística. As alterações orais identificadas nesta pesquisa apresentaram índices semelhantes aos da literatura científica (Farias et al., 2019; Lopes et al., 2018; Gomes et al., 2016; Oliveira et al., 2015; Jacomacci et al., 2014; Phiton et al., 2014). A alta prevalência de cárie dentária e doença periodontal relatada em diversos trabalhos científicos (Farias et al., 2019; Medeiros et al., 2018; Silva et al., 2018; Kawar, Alrayyes, Aljewari, 2017; Fernandes et al., 2015) não se verificou neste estudo, provavelmente pelo fato de que todos os pacientes apresentarem acompanhamento odontológico no próprio centro hematológico desde o diagnóstico da AF. A alta ocorrência de internação na presente amostra é diretamente proporcional à prontidão da assistência prestada. A grande frequência de transfusões, bem como o histórico de crises dolorosas e pneumonia, também foi verificada em outro estudo brasileiro (Franco, Gonçalves, Santos, 2007). **Conclusão:** Nos portadores de AF, são comuns alterações orais, cujo manejo exige invariavelmente intervenção odontológica. É imprescindível o conhecimento dessa desordem e o reconhecimento de suas alterações pelos cirurgiões dentistas, considerar, ainda, o alto grau de miscigenação na população brasileira. A dor também representou a principal causa de internação e de transfusão sanguínea desses pacientes, afetou possivelmente de maneira negativa sua qualidade de vida. Por fim, a identificação precoce da doença pode ter contribuído para a melhoria da atenção à saúde dessa população.

### 97 ANÁLISE DA APLICABILIDADE DOS CUIDADOS PALIATIVOS EM PACIENTES COM DOENÇAS FALCIFORMES

Silva POT<sup>a</sup>, Coelho CT<sup>b</sup>, Falcão ALE<sup>b</sup>, Saad STO<sup>a</sup>, Costa FF<sup>a</sup>, Campos PM<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Centro de Hematologia e Hemoterapia/Hemocentro, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Unidade de Terapia Intensiva, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

**Introdução:** Os cuidados paliativos (CP) são uma abordagem que visa melhorar a qualidade de vida dos pacientes através da prevenção e do alívio de problemas de ordem biopsíquica. As doenças falciformes (DF) são um grupo de doenças caracterizadas por eventos de dor aguda e múltiplas comorbidades. **Objetivo:** Avaliar fatores clínicos

demográficos que possam conferir critérios de elegibilidade a CP em pacientes com DF. **Métodos:** Pacientes com DF foram entrevistados para aspectos clínicos e demográficos: tempo de diagnóstico, comorbidades, especialidades em acompanhamento, procura pela emergência em 12 meses, delirium, úlceras, disfagia, quedas, efeitos colaterais a medicações, qualidade da comunicação com a equipe, medos referentes à doença e suas complicações, religião, idade, renda, escolaridade e profissão. Escores para CP foram aplicados: *Edmonton Symptom Assessment Scale* (ESAS), *Palliative Performance Scale* (PPS). Na análise estatística o  $p \leq 0,05$  foi considerado significativo. Este trabalho foi aprovado na Plataforma Brasil; TCLE foi obtido de todos os pacientes. **Resultados:** Foram avaliados 51 pacientes (SS = 34; SC = 11; SB+ = 3; SB0 = 3), com mediana de 40 anos (18-69), 56,9% homens e 43,1% mulheres. Pacientes SB0 foram incluídos no subgrupo SS para análise estatística. De acordo com o ESAS, os resultados na escala de dor foram piores nos mais velhos ( $p \leq 0,01$ ), com maior número de filhos ( $p = 0,02$ ), com apenas o ensino fundamental *versus* maior escolaridade ( $p = 0,03$ ) e nos acompanhados por  $\geq 3$  especialidades médicas ( $p = 0,04$ ). O ESAS para cansaço revelou piores resultados para quem não desempenhava atividade remunerada (AR) *versus* aqueles que estão empregados ( $p = 0,03$ ). O ESAS para depressão foi pior nos pacientes com menor renda mensal (MRM) ( $p \leq 0,01$ ), menor escolaridade (ME) ( $p = 0,05$ ) e nos que procuraram serviços de emergência (SE) em  $\geq 3$  ocasiões no último ano ( $p = 0,03$ ). O escore de apetite do ESAS foi pior para pacientes mais velhos ( $p = 0,02$ ), com MRM ( $p = 0,01$ ) e nos pacientes com maior número de comorbidades ( $p \leq 0,01$ ). A respeito do ESAS para dispnéia, os piores resultados foram os dos pacientes mais velhos ( $p = 0,03$ ), com MRM ( $p \leq 0,01$ ), nos acompanhados por  $\geq 3$  especialidades médicas ( $p \leq 0,01$ ) e com ME ( $p = 0,04$ ). O ESAS de bem-estar foi pior nos pacientes com MRM ( $p = 0,04$ ) e com ME ( $p = 0,03$ ). Não houve diferença entre os grupos no ESAS para náusea, ansiedade e sonolência. Os valores do PPS foram melhores nos casados ( $p = 0,049$ ) e nos com maior renda mensal ( $p = 0,01$ ). Por fim, os pacientes que não desempenham AR apresentaram maior chance de procurar um SE em 12 meses (OR = 14,286, IC95% 1,475-142,857,  $p = 0,02$ ). **Discussão:** Demonstramos que os pacientes com DF vivem com sintomas que impactam de forma significativa sua qualidade de vida e os tornam elegíveis a CP. Maior idade e número de comorbidades impactam de forma significativa a carga dos sintomas. Os fatores sociais e econômicos, particularmente MRM e ME, imprimem significativa carga negativo nos escores de CP. **Conclusão:** Reforçamos impacto da desigualdade social nesse grupo de pacientes e a necessidade de enfrentar essa questão ao empreender os cuidados ao paciente de forma global.

### 98 ANÁLISE RETROSPECTIVA DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES PORTADORES DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Silva BGPP, Catto LFB, Pereira GC, Clé DV, Calado RT

Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

**Objetivos:** Avaliar as características patológicas e a evolução clínica dos pacientes portadores de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) atendidos entre 2010 e 2018 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). **Material e métodos:** Foram coletados dados de 70 pacientes consecutivos com clone GPI-negativo, por meio de revisão de prontuário. Como critério de inclusão, foram considerados pacientes que apresentaram pesquisa de clone HPN em eritrócitos ou neutrófilos maior do que 2%, ou maior do que 1% em ambas as linhagens, entre 2010 e 2018. Foram registradas informações a respeito do subtipo da doença (forma clássica, subclínica e associada a falência medular), tamanho do clone em hemácias e neutrófilos, hemograma, quantificação de LDH, presença de trombose durante a evolução e terapêutica feita. Tais dados foram avaliados ao diagnóstico e no momento do último *follow up* registrado, para relacionar os achados com as modalidades de tratamento instituído. **Resultados:** Dos 70 pacientes estudados, 32 eram mulheres (45%), entre 8 e 68 anos (mediana de

29), com 10 óbitos até o momento da análise. A mediana de tamanho do clone ao diagnóstico, em eritrócitos, foi de 3% e em neutrófilos, 8%. Cinquenta e seis pacientes (80%) foram classificados como HPN/falência medular (em especial anemia aplástica), 9 (12%) como forma clássica e 5 (8%) como forma subclínica, em dois casos houve mudança do subtipo da forma ao longo do segmento. Quatro pacientes tiveram evento trombótico prévio ao diagnóstico, todos de origem venosa. Dez pacientes foram tratados com eculizumabe (14%), 24 (34%) com globulina antitrombótica e ciclosporina e 12 (17%) submetidos a TMO alogênico durante o seguimento. **Discussão e conclusão:** Em nosso serviço, a maioria dos pacientes diagnosticados com clone HPN apresentou a forma associada à falência medular, o que é fundamental para decisão terapêutica entre inibição do complemento, imunossupressão ou TMO. Todos os pacientes que tiveram trombose apresentaram algum evento já ao diagnóstico. A mudança de subclassificação da HPN foi infrequente entre nossos pacientes.

### 99 ANÁLISES MOLECULARES DE CASOS COMPLEXOS DE PACIENTES COM ANEMIA MICROCÍTICA A ESCLARECER

Menezes-Carlos A<sup>a</sup>, Resende GAD<sup>a</sup>, Leal AS<sup>a</sup>, Sousa-Filho IR<sup>b</sup>, Silva VPS<sup>b</sup>, Botelho BRG<sup>c</sup>, Sousa LV<sup>a,b</sup>, Martins PRJ<sup>a,b</sup>, Silva SS<sup>a,b</sup>, Souza HM<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFMT), Uberaba, MG, Brasil

<sup>b</sup> Hemocentro Regional de Uberaba, Fundação Hemominas, Uberaba, MG, Brasil

<sup>c</sup> Genética e Biotecnologia Animal (Geneal), Uberaba, MG, Brasil

**Introdução:** A anemia microcítica é resultado da síntese deficiente de hemoglobina (Hb) pelos precursores eritroides, provocando redução do volume corpuscular médio (VCM). As causas mais comuns de microcitose são: ferredificiência, talassemias ( $\alpha/\beta$ -tal), a anemia de doenças crônicas e a sideroblástica. A alfa talassemia ( $\alpha$ -tal) é um distúrbio monogênico comum em todo o mundo. Alguns casos podem apresentar fenótipos complexos, somente elucidados por análise molecular, e exigem algumas vezes técnicas sofisticadas. A não identificação ou caracterização incorreta dessas anemias pode levar ao diagnóstico errôneo e conduta terapêutica equivocada. Aqui relatamos seis casos de anemia, microcitose e hipocromia, com níveis normais do status de ferro, perfis de Hb e do percentual de HbA<sub>2</sub>. **Métodos:** Foram investigados seis pacientes do Ambulatório de Hematologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro com microcitose a esclarecer, cujos genótipos não puderam ser completamente determinados somente pelo uso do Multiplex-gap-PCR, na qual foram pesquisadas as sete deleções mais comuns de  $\alpha$ -tal ( $-\alpha^{3.7}$ ,  $-\alpha^{4.2}$ ,  $-\alpha^{SEA}$ ,  $-\alpha^{FIL}$ ,  $-\alpha^{THAI}$ ,  $-\alpha^{20.5}$  e  $-\alpha^{MED}$ ). Assim, amostras dos pacientes foram processadas pela técnica de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), com o objetivo de pesquisar deleções e duplicações, novas ou raras, de segmentos gênicos de diferentes extensões, no cluster  $\alpha$  globínico. Os dados foram submetidos à análise descritiva. **Resultados:** A MLPA revelou que em três dos pacientes que apresentavam o genótipo normal pelo *Multiplex-gap-PCR* dois apresentaram uma deleção restrita ao elemento regulador do gene  $\alpha$  (HS40) e sua região adjacente (POLR3K-3), com aproximadamente 67 kb de extensão, e um com uma extensa duplicação que envolveu desde a região POLR3K-3 até a parte final do gene HBQ1-3, levou a um alelo com 4 genes  $\alpha$  expressos ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$ ), com cerca de 140 Kb. Nos outros três pacientes que já haviam sido identificados apenas com a deleção 3.7, tanto em heterozigose ( $-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$  - 2 pacientes) quanto em homozigose ( $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{3.7}$  - 1 paciente), foi observado que, além do cluster de genes  $\alpha$ -globina, havia uma deleção das regiões HS40 e POLR3K-3, que causou um fenótipo de doença da Hb H. **Discussão:** As alterações identificadas neste estudo são muito raras ou novas e evidenciam a variedade de genótipos que pode acometer os genes da  $\alpha$  globina. Os rearranjos encontrados mostram a relevância de pesquisar todos os casos que apresentarem indicadores hematólogicos sugestivos de  $\alpha$ -tal, visto que essas alterações laboratoriais frequentemente são confundidas com a deficiência de ferro. **Conclusão:** Nossos resultados demonstram que a associação dos dois métodos permite ampliar o diagnóstico dos pacientes com microcitose de origem obscura, contribui para a conclusão diagnóstica, permite adequada observação e evita tratamento de suplementação desnecessária de ferro.

## 100 ANEMIA DE FANCONI: UMA SÉRIE DE CASOS

Borges MLRR<sup>a,b</sup>, Souza JLC<sup>a,c</sup>, Cornélio TMN<sup>a,c</sup>, Anjos ACMD<sup>d</sup>, Santos N<sup>b</sup>, Salles TJM<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Citogenética, Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Programa de Pós-Graduação de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

<sup>c</sup> Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

<sup>d</sup> Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (Hemope), Recife, PE, Brasil

**Introdução:** A anemia de Fanconi (AF) é uma doença de falência medular rara, autossômica recessiva, causada por alterações nos genes do grupo FANC responsáveis pelo reparo de lesões do DNA. A apresentação clínica varia entre ausência de anormalidades e alterações fenotípicas graves, tais como baixa estatura, manchas café com leite, face triangular, orelhas de abano e/ou implantação baixa, anormalidades esqueléticas, agenesia renal e alterações hematológicas. O diagnóstico é feito pelo teste de fragilidade com Diepoxibutano (DEB) ou Mitomicina C (MMC). O teste DEB é considerado padrão-ouro no diagnóstico da doença, enquanto a MMC é menos tóxica e volátil, com resultados equivalentes. **Objetivo:** Aplicar a técnica de MMC em pacientes do CEONHPE com hipoplasia medular em busca de diagnosticar AF para descrever o perfil clínico-citogenético da doença de dezembro de 2017 a julho de 2019. Todos os achados clínicos foram retirados de prontuários médicos; o estudo de fragilidade pela MMC (150 nM) foi feito de acordo com o protocolo-padrão de cultura de sangue periférico. A cariotipagem foi feita com o protocolo-padrão de cultura de medula óssea e bandeamento G. **Resultados:** A análise de fragilidade cromossômica pela MMC foi feita em 60 pacientes com hipoplasia medular, dos quais 13 foram sugestivos de AF e dois apresentaram pontuação para mosaicismos. A maioria (77%) dos pacientes era proveniente do interior do estado de Pernambuco e tinha história de consanguinidade familiar (60%). Entre os 15 pacientes com AF, 14 eram pediátricos, com média ao diagnóstico de 9 anos; foi incluída no estudo uma paciente adulta (34 anos). A doença teve uma discreta prevalência no sexo masculino (8/7) e a principal manifestação clínica foram manchas café com leite (66,7%). Ao diagnóstico, na maioria (80%) a medula óssea (MO) era intensamente hipoplásica e a citogenética da MO feita em cinco pacientes mostrou cariótipo normal. **Conclusão:** Os autores salientam a importância do diagnóstico precoce na expectativa de vida de pacientes AF. Apesar da melhoria nas medidas de suporte, tais como uso parcimonioso de hemotransfusões e introdução de antibioterapia precoce, as infecções continuam como principal causa de óbito desses pacientes. O transplante de medula óssea (TMO) ainda é o único curativo para a doença. A implantação da técnica da MMC trouxe benefícios para o estado com um diagnóstico rápido e encaminhamento precoce para o TMO.

## 101 APLASIA DE MEDULA NÃO GRAVE SECUNDÁRIA À SÍNDROME DE SHEEHAN: RELATO DE CASO

Silva NAHL, Nascimento JMTPD, Dutra MM, Carvalho EAS, Martins NNN, Glória ABF, Casas PHFDCL

Instituto Mário Penna, Hospital Luxemburgo, Belo Horizonte, MG, Brasil

**Objetivo:** Relatar uma etiologia rara de aplasia de medula, a síndrome de Sheehan, com implicações no tratamento. **Material e métodos:** Paciente de 58 anos, sexo feminino, foi observada anemia microcítica havia oito anos, foi inicialmente tratada com sulfato ferroso e hemotransfusões de concentrado de hemácias, sem investigação etiológica. Nos últimos cinco anos, apresentou perda ponderal progressiva (10 kg) associada a prostração e pioria da anemia. Negava infecções, febre, sudorese noturna, adenomegalias ou exteriorização de sangramentos. Fez tratamento de hipotireoidismo com levotiroxina 25 mcg, suspenso por TSH normal há um ano. Teve menopausa precoce (aos 38 anos) e um parto traumático aos 28. Negava tabagismo ou etilismo. Negava uso contínuo de medicamentos ou alergias. Ao exame físico, apresentava fácies mixedematosa, bradipsiquismo, sem hepatoesplenomegalia. Ultrassom de abdome com baço de 13,1 cm. Sorologias negativas. Em 2016: hemoglobina: 7,4, VCM 76, global de leucócitos 5.400 (3.186 segmentados), plaquetas 100.000. Já em 2018, hemoglobina: 6,7, global de leucócitos: 3.567 (117 segmentados) e plaquetas 98.000, LDH elevado,

cinética de ferro, reticulócitos (43.840), haptoglobina e bilirrubinas normais, eletroforese de hemoglobina sem alterações, TSH suprimido (0,4) e T4 livre normal. **Resultados:** Paciente foi submetida a estudo medular, com mielograma e imunofenotipagem de medula óssea prejudicados pela hemodiluição, mas biópsia de medula óssea com despopulação acentuada e difusa de todas as linhagens celulares, com extensa substituição por tecido adiposo. Presença de raros macrófagos, linfócitos e plasmócitos, com distribuição perivascular. Trama reticular sem alterações e sem sinais de displasia. Encaminhada à endocrinologia, foi observada redução de hormônios de adeno-hipófise e ressonância de sela túrcica com hipófise mal visualizada, foram prescritos prednisona e levotiroxina, com progressão lenta da dose. Evoluiu com melhoria clínica e da pancitopenia na mediana da reposição hormonal. **Discussão:** A pancitopenia associada ao pan-hipopituitarismo é rara, geralmente devido à síndrome de Sheehan. Apresenta-se como anemia normocítica normocromática leve, com reticulócitos e cinética de ferro normais. A fisiopatologia envolve perda do estímulo direto dos progenitores eritroides e redução da agregação plaquetária pelos hormônios tireoidianos e de crescimento, entre outros mecanismos pouco estudados. Trata-se de condição reversível com reposição hormonal em torno de 1-4 meses. Já o diagnóstico de aplasia de medula óssea envolve pancitopenia com medula óssea hipocelular na ausência de infiltrado anormal ou fibrose medular, necessita de investigação causal, é não grave quando neutrófilos > 500/mm<sup>3</sup>, plaquetometria > 20.000/mm<sup>3</sup>, reticulócitos > 20.000/mm<sup>3</sup>. O tratamento imunossupressor é benéfico em casos de aplasia grave, com transplante de medula óssea alogênico aparentado indicado se menos de 40 anos. Nos demais casos, destacam-se medidas suportivas e direcionadas à causa. **Conclusão:** A aplasia de medula não grave secundária a síndrome de Sheehan é uma condição rara e reversível com o tratamento da doença de base. Diante disso, torna-se indispensável o conhecimento sobre as possíveis causas de aplasia de medula.

## 102 APLASIA MEDULAR ÓSSEA POR EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS: RELATO DE CASO

Oliveira DRS<sup>a</sup>, Fernandes MTP<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina de Campos, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Instituto Oncobeda (Centro Integrado de Oncologia), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

**Introdução:** Aplasia de medula óssea (AA) é definida como uma falha medular que causa pancitopenia e hipocelularidade da medula, com ausência de esplenomegalia. Tem incidência em 2 indivíduos a cada um milhão nos países do Ocidente e metade dos casos ocorre nas primeiras três décadas de vida. Os agrotóxicos estão entre as variadas causas de aplasia de medula óssea. Essas substâncias agredem e geram deficiência das células-tronco hematopoéticas, culminam com aumento da suscetibilidade a infecções, sangramentos, comprometimento do sistema cardiorrespiratório, emergências metabólicas, coagulação intravascular disseminada, entre outras complicações; o transplante de células hematopoéticas é o tratamento de primeira linha para o paciente do caso. **Objetivos:** Relatar casuística atípica de um paciente diagnosticado com anemia aplásica após contínua exposição a agrotóxicos, e enfatizar a periculosidade dessas substâncias. **Material e métodos:** Revisão de prontuário do paciente e pesquisa bibliográfica em bases como UpToDate, PubMed e literatura de tratados de medicina. **Relato de caso:** WFM, 36 anos, masculino, lavrador de plantação agrícola, queixava-se de sangramento gengival sem motivo aparente, apresentava-se bradipsíquico aliado a quadro febril e astenia. Após internação e investigação clínica, prosseguiu-se com biópsia de medula óssea, a qual apresentou menos de 5% de celularidade hematopoética. Ao hemograma foram encontrados níveis extremamente reduzidos de elementos celulares sanguíneos. Após 3 semanas, paciente evoluiu com neutropenia febril grave e foi a óbito por choque séptico. **Discussão:** O início dos sintomas clínicos com gengivorragia espontânea nos atenta para quadro de distúrbio da coagulação. Deve-se fazer diagnóstico diferencial com as causas comuns em adultos, como infecção viral ou um caso de hiperesplenismo – que pode se apresentar secundariamente à cirrose hepática. No entanto, a evolução do caso em questão nos permite chegar a um diagnóstico cujo prognóstico seja mais reservado, condizente com o achado à biópsia que se enquadra num caso de AA grave. Os agrotóxicos provocam distúrbios neurológicos e de sistema hematopoético, sustentam a clínica de letargia cognitiva do paciente e a septicemia, essa última devido à neutropenia que lhe vier a ocorrer. A presença de astenia é muito

bem explicada pelo quadro anêmico que acompanha a síndrome aplásica. O tratamento é variável, a depender de fatores como idade do doente, gravidade da doença e presença de doador compatível; por se tratar de paciente jovem e irmão HLA compatível, optou-se para solicitação de transplante. **Conclusão:** AA é uma condição patológica que deve ser de ótimo domínio pelo profissional médico vistos seu complexo manejo, a necessidade de rápida ação e o seu potencial impacto sistêmico negativo no doente acometido, como uma infecção de difícil tratamento. Essa casuística apresenta concisamente a íntima relação de toxinas agrícolas e desordens hematológicas potencialmente fatais, bem fundamentado na literatura. Demonstra a urgente necessidade, por parte de autoridades, de vigilância nas situações que caracteristicamente apresentam contato rotineiro com essas substâncias para se evitar manuseios inadequados, acarretando maior segurança e sobrevida desses indivíduos.

### 103 APLASIA PURA DA SÉRIE VERMELHA SEM RECAÍDA PRECOZE APÓS DESCONTINUAÇÃO DA CICLOSPORINA: RELATO DE CASO

Terra POC, Donadel CD, Monteiro CMLB, Stocco DC, Silva JPL, Rodrigues LGF, Tomazini V, Martins MMC, Catto LFB, Rodrigues RDTCS

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

**Introdução e objetivos:** A aplasia pura da série vermelha (APSV) é uma condição rara e adquirida de anemia com redução do número de reticulócitos no sangue periférico e dos precursores de glóbulos vermelhos na medula óssea. As outras linhagens estão morfológicamente normais. A etiologia mais frequente é idiopática, embora possa estar associada a outras causas: anticorpos antieritropoetina, leucemia de grandes linfócitos granulares, síndrome mielodisplásica, timoma e infecção por parvovírus B19. O objetivo é relatar o caso clínico de um paciente com APSV assistido pela equipe de hematologia do HC-FMRP-USP. **Material e métodos:** Dados de prontuário clínico e revisão bibliográfica. **Resultados:** Paciente masculino, 21 anos, previamente hígido, procurou assistência devido a dispnéia aos esforços habituais e sonolência. Fez exame em outro serviço que demonstrou anemia (Hb 6,7 g/dL) e iniciou suporte transfusional a cada 15 dias. Foi encaminhado ao HC-FMRP-USP com diagnóstico inicial de síndrome mielodisplásica para avaliação de transplante de medula óssea alogênica. Ao exame físico, apresentava-se hipocorado, sem demais alterações. Em exames laboratoriais, evidenciado Hb 6,9 g/dL, Ht 21%, VCM 85 fl, CHCM 32,4, RDW 12,6%, leucócitos 5.500/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 3.100/mm<sup>3</sup>, linfócitos 2.000/mm<sup>3</sup>, contagem de reticulócitos 8.500/ $\mu$ L, sorologias negativas, Coombs direto negativo, eletroforese de proteínas, vitamina B12, ácido fólico e cinética do ferro sem alterações. Tomografia de tórax sem lesão mediastinal e pesquisa de HPN negativa. Prosseguiu-se investigação com punção de medula óssea, que demonstrou aplasia de série eritroide e biópsia de medula óssea, que evidenciou medula hiperplásica para idade, com aplasia de série eritroide e sinais de dismegacariopoese. Devido à hipótese de APSV, iniciado tratamento com ciclosporina 5 mg/kg e prednisona 1 mg/kg. Após três meses de tratamento, evoluiu sem necessidade transfusional, apresentava Hb 11,5 g/dL, Ht 32% e contagem de reticulócitos 121.000/ $\mu$ L, o que permitiu o desmame progressivo de ciclosporina e prednisona. Após quatro meses do início do tratamento, foi suspensa prednisona e mantido desmame de ciclosporina. Paciente evoluiu com Hb 15,7 g/dL, Ht 46% e contagem de reticulócitos 65.400/ $\mu$ L após um ano e cinco meses de uso da ciclosporina, o que permitiu a suspensão da medicação. No momento, dez meses da descontinuação da ciclosporina, paciente sem necessidade transfusional. **Discussão:** O diagnóstico de APSV é estabelecido a partir dos seguintes critérios: anemia normocítica e normocrômica, contagem absoluta de reticulócitos menor do que 10.000/ $\mu$ L, contagem normal de leucócitos e plaquetas e medula óssea com poucos precursores eritroides. Assim como o paciente relatado, em casos idiopáticos o tratamento é feito com imunossuppressores, devido à suspeita de componente imunomediado. Não existem estudos clínicos randomizados; baseado em série de casos e estudos retrospectivos, o tratamento inicial é feito com glicocorticoide associado a ciclosporina, visto que a combinação apresenta melhores taxas de resposta completa. Diferentes série de casos relatam recaída entre 57% a 80% em 24 meses de seguimento. **Conclusão:** A APSV é uma entidade pouco conhecida, principalmente em relação ao seu tratamento. Relatamos um caso que, ao contrá-

rio do esperado segundo dados da literatura, não apresentou recaída precoce após descontinuação do tratamento.

### 104 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E DADOS ANTROPOMÉTRICOS DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME NA REGIÃO DE FEIRA DE SANTANA-BA

Assunção ACS<sup>a</sup>, Guimarães CO<sup>a</sup>, Ribeiro APMR<sup>a</sup>, Nunes IV<sup>a</sup>, Maia HAAS<sup>a</sup>, Silva CS<sup>a</sup>, Oliveira NS<sup>a</sup>, Amaral MCD<sup>a</sup>, Bessa MC<sup>b</sup>, Júnior JB<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

**Objetivos:** Avaliar dados antropométricos (peso, altura e IMC) e correlacionar com genótipos da doença falciforme (DF) e suas complicações. **Material e métodos:** Estudo transversal observacional que incluiu pacientes pediátricos (6 a 18 anos) com DF acompanhados no Centro de Referência da DF de Feira de Santana, Bahia. Avaliamos as características sociodemográficas e o histórico de complicações relacionadas à doença, acrescido da avaliação antropométrica (peso, altura e IMC). Para avaliar o estado nutricional antropométrico foi usado o indicador índice de massa corporal/idade (IMC/I). Para a análise dos escores-z foram usados o software OMS Anthro e AnthroPlus 1.0.4. (WHO, 2009). Os pontos de corte adotados para os indicadores antropométricos foram: eutróficas (escore-z > -2 e < 1), magreza (escore-z -2 a -3) ou magreza acentuada (escore-z < -3), sobrepeso (escore-z +1 a +2) e obesidade (escore-z >+2) (WHO, 2006). **Resultados:** O estudo incluiu 93 crianças e adolescentes, com mediana de 8 [4,5-11] anos, das quais 52 eram do sexo feminino. O genótipo mais frequente foi o SS, em 53,76%. As etnias pretos e pardos foram autodeclaradas em 92,47%; 65 (70%) das crianças apresentavam-se eutróficas, enquanto 13 (14%) apresentavam magreza ou magreza acentuada. Sobrepeso ou obesidade foi observado em 15 (16%). O z escore do IMC/I foi significativamente maior nos genótipos heterozigotos HbSC/SF quando comparados aos homozigotos HbSS, respectivamente 0,06[-0,95 a 1,1] e 0,65[-1,5 a 0,27] (p = 0,02). **Discussão:** Estudos similares ao comparar pacientes com DF com um grupo de Hb normal demonstraram uma proporção significativamente maior de indivíduos com baixa estatura e déficit de peso. O estado antropométrico de sobrepeso ou obeso foi associado a genótipos falciformes heterozigóticos. Além disso, tanto a desnutrição quanto o nanismo foram mais comuns com o aumento da idade. Observa-se ainda que a DF apresenta alterações multissistêmicas e heterogêneas. As crises algicas, maior suscetibilidade às infecções e hemólise crônica contribuem para que crianças e adolescentes apresentem maior gasto energético em repouso e ingestão calórica reduzida. Isso resulta em um desbalanço energético, déficits antropométricos e alterações na composição corporal, influenciados pelo genótipo, persistência de hemoglobina fetal elevada, acesso à assistência médica, cuidados pessoais, hidratação, alimentação e condição socioeconômica. **Conclusão:** Em nosso estudo, houve maior prevalência de indivíduos eutróficos. Formas mais grave da doença (homozigóticos-SS) apresentaram IMC significativamente menor do que os heterozigóticos a despeito de parcela semelhante de desnutrição, sobrepeso ou obesidade. Chama-nos atenção o aumento da obesidade em um grupo historicamente acometido por déficits nutricionais e antropométricos.

### 105 AVALIAÇÃO CLÍNICO-LABORATORIAL DE PACIENTES COM SUSPEITA DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA ATENDIDOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Silva JPM<sup>a</sup>, Michalowski MB<sup>a</sup>, Weber CS<sup>a</sup>, Alegretti AP<sup>a</sup>, Pedrazzani FS<sup>a</sup>, Pulz GTC<sup>a</sup>, Santos KLD<sup>b</sup>, Farias MG<sup>a</sup>, Behrendorf MF<sup>c</sup>, Paz AA<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS, Brasil

<sup>c</sup> Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

**Introdução:** Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença clonal rara, adquirida das células-tronco hematopoéticas, caracteriza-

da frequentemente por episódios de hemólise e hemoglobinúria. Manifestações adicionais incluem trombose, falência medular com anemia aplásica (AA) e síndrome mielodisplásica (SMD). Ocorre devido a mutação somática no gene fosfatidil-inositol-glicano de classe A, responsável por codificar enzimas que atuam na síntese da molécula glicosil-fosfatidil inositol (GPI), âncora de proteínas de membrana, resulta em perda parcial ou completa dessas. A incidência mundial é de 1-15 casos/milhão de pessoas, incidência entre 30-59 anos com predominância no sexo feminino. O clone HPN deve ser investigado em pacientes com anemia hemolítica (AH), Coombs negativo, com ou sem hemoglobinúria; AA e SMD, especialmente se anemia e citopenia refratária; trombose sem causa aparente, em sítio não usual, associada ou não a citopenias e/ou hemólise. A trombose é a principal causa de morte, e é rara como apresentação inicial (incidência 5%). A imunofenotipagem por citometria de fluxo (ICF) é padrão-ouro na detecção quantitativa de HPN (alta sensibilidade e especificidade). **Objetivos:** Avaliar a prevalência e as principais condições clínicas que deflagraram a pesquisa do clone HPN no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, avaliou dados clínicos e laboratoriais de pacientes que coletaram sangue periférico, entre julho de 2015 a março de 2018, para detecção de HPN por ICF, conforme diretrizes internacionais de 2010. Foram positivos, quando presentes em duas ou mais linhagens celulares, na frequência maior do que 0,01% de todos os leucócitos e eritrócitos. **Resultados:** Foram investigados 81 pacientes no período para a presença de HPN (mediana de 42 anos). As indicações clínicas foram trombose 20,7%, seguida por citopenia inexplicada 19,5%, SMD 18,3%, AA 14,6%, AH 12,2% e hemoglobinúria 4,9%. Outras causas, sem associação descrita na literatura, somaram 9,8%. Desses 81 pacientes, 24 tiveram o clone detectado, com maior incidência no sexo feminino (59%), com mediana de 49 anos (3 a 82). As condições clínicas mais prevalentes foram a AA (25,9%), seguida por AH (18,5%), citopenia inexplicada (18,5%) e SMD (14,8%). Nas demais (trombose, hemoglobinúria e outras condições), o clone foi detectado em cada, na frequência de 7,4%. **Discussão e conclusão:** Pequenas populações clonais de células HPN podem ser encontradas dentro de vários contextos, podendo ou não apresentar manifestações clínicas. Diretrizes internacionais propuseram em 2010 critérios para pesquisa de HPN por ICF. Estima-se que de todas as indicações médicas, AA e hemoglobinúria sejam as condições com maior incidência de HPN, foi relatada a presença do clone em 65% dos pacientes com AA ao diagnóstico. Este estudo demonstrou dados semelhantes à literatura, com maior incidência na AA. Em contraponto, a trombose foi a condição que mais deflagrou a pesquisa de HPN, com baixo índice de detecção. O rastreo de HPN em trombose se aplica quando ocorre em sítio não usual, associada à hemólise com Coombs negativo (incidência 0,4%). Nossos resultados são compatíveis com as atuais indicações para rastreo de HPN. Deve-se avaliar o impacto na mortalidade em estudo prospectivo.

## 106 AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DE IMUNOSSUPRESSÃO EM PACIENTES COM ANEMIA APLÁSICA GRAVE

Duarte FOC, Ramos IG, Gonçalves JPP, Mesquita FP, Petrocchi JA, Silva AF, Sales TM, Andrade AMCS, Santana SA, Araújo SSS

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

**Objetivo:** Avaliação do tratamento de pacientes com anemia aplásica (AA) grave no serviço de hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG entre julho de 2015 e junho de 2019 submetidos a imunossupressão com imunoglobulina antitimócito (ATG) e ciclosporina (CsA). **Material e métodos:** Análise retrospectiva dos pacientes submetidos a imunossupressão (ISS) com o uso de ATG de coelho 2,5 g/kg/dia por 5 dias, associado a CsA 5-12 mg/kg/dia por seis meses (nível sérico: 200-250 ng/mL) e corticoide como profilaxia de doença do soro. A eficácia foi avaliada pela resposta hematológica nos seis primeiros meses após a ISS e os eventos adversos foram avaliados com base no CTCEA versão 5.0. **Resultados:** Foram avaliados 12 pacientes. A taxa de resposta foi de 50%; a taxa de infecção foi de 75%. Toxicidade renal (todos grau I) 33%, toxicidade hepática de 50% (16% grau I, 25% grau II, 8% grau III). Quanto à avaliação de sangramento (WHO), foram 3 eventos grau II e 2 eventos grau III. **Discussão:** AA é doença rara, heterogênea e grave. Definida como pancitopenia com medula óssea hipocelular na ausência de infiltrado anormal ou fibrose de medula óssea (Killick et al., 2015). Historicamente, terapia imunossupressora e transplante de medula

óssea (TMO) em pacientes elegíveis têm sido a base para o tratamento da AA grave e excepcionalmente em alguns casos de AA moderada (Peslak et al., 2017). ATG e CsA são usados como primeira linha em pacientes com menos de 40 anos sem doador aparentado idêntico e pacientes acima de 40 anos. Regime mais efetivo é baseado em ATG de cavalo (Scheinberg, 2018), porém indisponível no nosso país. Em nossa análise (apenas com ATG de coelho), obtivemos 50% de resposta, 83,3% de resposta parcial e 16,6% de resposta completa. Resposta superior à identificada em estudo (Scheinberg, 2011), que foi de 37% no braço da ATG de coelho, mas muito inferior à taxa de resposta obtida com ATG de cavalo, que foi de 68%. Quanto à avaliação de eventos adversos: toxicidade renal (todos grau I) 33%, toxicidade hepática de 50% (16% grau I, 25% grau II, 8% grau III) todas autolimitadas com medidas clínicas. Resultado superior a relato em estudo (Frickhofen, 2002) com taxa de toxicidade hepática e renal de aproximadamente 0,05%, entretanto com ATG de cavalo na avaliação. Eventos relacionados à possível causa infecciosa: 17 eventos, 6 neutropenias febris com provável causa relacionada à infusão de ATG, 9 infecções bacterianas (uma pulmonar, uma faríngea, um seios da face, 2 focos urinários, uma abdominal, uma perianal, 2 cateter/corrente sanguínea) e 2 possibilidades de infecção fúngica (nasal e pulmonar). Ausência de eventos fatais, taxa que foi de 9% em estudo, entretanto com uso de ATG de cavalo (Frickhofen, 2002). Dificil correlacionar dados de infecções com demais estudos por não usarmos a mesma ATG e por suporte hospitalar distinto. Taxa de sangramento (25%) foi superior à observada em estudos que demonstraram 0,06% (Scheinberg, 2018). Não foi registrado óbito relacionado a infecção, toxicidade ou sangramento nos primeiros 6 meses de tratamento com ISS. **Conclusão:** ISS com ATG de coelho e CsA em primeira linha de tratamento neste grupo de pacientes se mostrou eficaz e segura, e pode ser continuada. Faz-se necessário avaliar redução da dose de CsA com intuito de reduzir toxicidades, bem como reavaliação de suporte hemoterápico.

## 107 BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA COMO MARCADOR DE GRAVIDADE EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME EM FEIRA DE SANTANA

Amorim TM<sup>a</sup>, Silva CO<sup>a</sup>, Nunes IV<sup>a</sup>, Oliveira NS<sup>a</sup>, Pereira UMA<sup>a</sup>, Novaes MT<sup>b</sup>, Ribeiro APMR<sup>a</sup>, Silva CS<sup>a</sup>, Machado FA<sup>c</sup>, Junior JB<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup> Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

**Objetivo:** Avaliar os aspectos de bioimpedância elétrica como marcador de gravidade em pacientes com doença falciforme (DF) na cidade de Feira de Santana, Bahia. **Material e métodos:** Estudo de corte transversal e observacional, no qual foram avaliados pacientes com DF acompanhados no Centro de Referência Municipal à Pessoa com DF de Feira de Santana, no Centro Social Urbano (CSU), no bairro da Cidade Nova, município de Feira de Santana, Bahia. Foram analisados como controles crianças da mesma idade, sem histórico de DF, convidadas a participar do estudo. Após assinatura do TCLE, os sujeitos responderam um questionário estruturado acerca das características sociodemográficas e do histórico de complicações relacionadas à doença, acrescido da avaliação antropométrica. Para a análise da composição corporal, foi usado o equipamento de bioimpedância da marca Biodynamics modelo 450, versão V.5.1. Na definição da gravidade consideramos a expressão da hemoglobina S homozigóticos (SS) como a forma mais grave. Para a comparação das diferenças das variáveis contínuas, usamos o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney. Teste de D'Agostino-Pearson foi empregado na avaliação do padrão de distribuição das variáveis. Na comparação dos dados categóricos, usamos os testes de Fisher ou do qui-quadrado e suas variantes. **Resultados:** Foram incluídas no estudo 275 crianças, 75 com DF e 200 controles, ajustadas por gênero e idade. A idade mediana foi de 8 [2-11] anos na amostra e composta por 50% de meninos. O ângulo de fase foi significativamente menor no grupo de falcêmicos quando comparado aos controles, respectivamente 5,7 [5,3-6,3] e 6 [5,5-6,8] (p < 0,01). Quando divididos entre homozigotos (SS) e heterozigotos (SC), podemos demonstrar que o AF era significativamente menor nas formas mais graves (p < 0,001). Não

podemos demonstrar correlação entre o AF e o estado nutricional expresso pelo IMC  $z$  score  $r = 0,13$  ( $p = 0,259$ ). **Discussão:** No Brasil, a DF representa um importante problema de saúde pública, a incidência varia de 1/2.000 a 1/600, depende das regiões. Os pacientes homocigotos HbSS geralmente apresentam condições médicas mais graves e uma expectativa de vida reduzida em relação aos outros genótipos, que são geralmente assintomáticos. A heterocigose da hemoglobina SC (HbSC) é a forma mais comum de DF encontrada no Brasil. O curso clínico tende a ser mais benigno com menos hospitalizações comparado com os duplos homocigotos de HbSS. Ressalta-se que as formas homocigóticas também podem apresentar complicações graves com desfecho fatal. Nosso trabalho reitera a premissa da homocigose (SS) como marcador de gravidade. **Conclusão:** Podemos demonstrar que o ângulo de fase foi menor no grupo com DF, principalmente no grupo homocigoto HbSS, o que reforçando a ideia de maior gravidade da doença nesse subgrupo. A pequena diferença entre os controles e saudáveis e a amplitude da variação nos grupos limitam seu uso como marcador de gravidade em avaliações individuais e isoladas. Não podemos demonstrar uma associação do AF com o estado nutricional. Fazem-se necessários estudos para avaliar o significado das oscilações do AF no seguimento desses pacientes.

### 108 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 109 PACIENTES COM HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

Yamakawa PE<sup>a</sup>, Fonseca AR<sup>a</sup>, Gomes IBR<sup>a</sup>, Molla VC<sup>a</sup>, Pereira AD<sup>a</sup>, Schkolnik R<sup>b</sup>, Arruda MM<sup>b</sup>, Figueiredo MS<sup>a</sup>, Rodrigues CA<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença clonal não maligna de células hematopoéticas que ocorre devido a mutações adquiridas no gene do fosfatidilinositol glicano classe A (PIG-A), necessário para a biossíntese de âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI). Isso leva à ausência parcial ou completa de todas as proteínas ligadas ao GPI, que são proteínas reguladoras do complemento, resulta em uma maior sensibilidade dos glóbulos vermelhos à ação do complemento. A HPN é caracterizada por sinais e sintomas relacionados à hemólise intravascular, estado de hipercoagulabilidade e graus variados de insuficiência medular. A terapia anticomplemento mudou radicalmente os resultados dos pacientes com HPN. **Métodos:** Foi feita uma análise retrospectiva de 109 pacientes com clone HPN, de janeiro de 1987 a julho de 2019, em dois centros brasileiros: a Universidade Federal de São Paulo e o Hospital Sírio-Libanês (São Paulo-Brasil). A maioria dos pacientes (88%) foi avaliada prospectivamente, enquanto os pacientes que perderam o seguimento ou faleceram tiveram os dados obtidos de seus prontuários médicos. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: HPN clássica ( $n = 44$ ), HPN associada a outras doenças da medula óssea ( $n = 12$ ) e HPN subclínica, definida como clone HPN (pelo menos 0,01% das células com clone HPN) associada a outra doença medular ( $n = 53$ , anemia aplástica em 95% dos casos). A mediana de seguimento foi de 60 meses (3-394 meses). **Resultados:** A mediana de idade no diagnóstico foi de 41 anos (18-81 anos) e 51% eram do sexo masculino. Entre os 56 pacientes com HPN hemolítica, 86% tinham fadiga, 66% hemoglobinúria, 45% dor abdominal e 16% disfagia. Tromboembolismo venoso foi observado em 14 casos (25%), com trombose abdominal em 7 (50%). Sete pacientes (13%) apresentaram trombose arterial (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório). Apenas 5 pacientes (10%) no grupo hemolítico tiveram insuficiência renal aguda e necessitaram de terapia dialítica devido a uma crise hemolítica, mas recuperaram sua função renal após o evento. Nenhum paciente apresentou doença renal crônica moderada ou grave. A maioria dos pacientes hemolíticos (73%) foi tratada com ecuzumabe, com mediana de tempo desde o diagnóstico até o início do ecuzumabe de 25 meses (2-275 meses). Todos os pacientes tratados com ecuzumabe tiveram redução significativa na hemólise intravascular, com normalização da desidrogenase láctica (DHL). A maioria dos pacientes teve melhoria significativa na anemia, com aumento na hemoglobina: mediana de 9,1 g/dL antes do tratamento para 11,7 g/dL após o ecuzumabe. A grande maioria (94%) obteve independência transfusional. A sobrevida global (OS) em 5 anos foi de 100% para HPN clássica ( $n = 44$ ), 89% para HPN subclínica ( $n = 53$ ) e 71% para HPN associada a outra doença da medula óssea ( $n = 12$ ). **Conclusão:** Os dados clínicos e a distribuição dos três subtipos de HPN neste estudo foram

semelhantes aos de outras séries publicadas, exceto pela menor frequência de trombose venosa ou arterial em pacientes hemolíticos antes do tratamento com ecuzumabe, bem como menor frequência de doença renal crônica em nossa série. Nós também confirmamos a eficácia do ecuzumabe no controle da hemólise e complicações relacionadas à HPN e risco de morte.

### 109 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E CRISES ÁLGICAS AGUDAS EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME NA REGIÃO METROPOLITANA DE FEIRA DE SANTANA-BA

Santos JS<sup>a</sup>, Guimarães CO<sup>a</sup>, Silva LS<sup>a</sup>, Nunes IV<sup>a</sup>, Oliveira BB<sup>a</sup>, Netto LPS<sup>a</sup>, Silva CS<sup>a</sup>, Tiraboschi TLN<sup>b</sup>, Ribeiro APMR<sup>a</sup>, Junior JB<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

**Objetivo:** Avaliar a correlação entre deficiência de vitamina D e crises de dor em pacientes com doença falciforme (DF) e seus aspectos epidemiológicos. **Metodologia:** Estudo transversal observacional (estudo de prevalência) em que foram avaliados pacientes da população pediátrica, com idade superior a 2 anos de ambos os sexos, com DF acompanhados em centro de referência em DF em Feira de Santana-BA. Foram avaliados quanto às características sociodemográficas, presença de crises de dor acrescidas da avaliação laboratorial da vitamina D. Hipovitaminose D foi definida como dosagem de 25(OH) Vitamina D < que 30 ng/dL. **Resultados:** Avaliamos 93 crianças e adolescentes com média de  $8,24 \pm 4,16$  anos, discreta prevalência de meninas (55,91%), autodeclarados pardos ou pretos (92,47%). O genótipo SS foi o mais frequente (53,76%). Crises álgicas ocorreram em 69 (74,2%) dos entrevistados; não houve diferença na distribuição por gênero – acometeu 39 (75%) das meninas e 30 (73,17%) dos meninos,  $p = 0,99$ . Do mesmo modo, a dosagem de vitamina D-Calcidiol (25-OHD) foi semelhante nos sujeitos com e sem crise álgica, respectivamente  $25,9 \pm 8,4$  e  $23,12 \pm 6,4$ ,  $p = 0,89$ . A prevalência de hipovitaminose D foi de 76% nesta amostra. **Discussão:** As crises álgicas são complicações frequentes na DF, e contribuem para a redução da qualidade de vida dos pacientes. Seu tratamento e manejo são importantes. As crises álgicas e hipovitaminose D foram extremamente prevalentes na nossa série. Nosso estudo divergiu da literatura e foi incapaz de mostrar uma associação entre DF e deficiência de vitamina D. Particularidades climáticas (baixa latitude e alta insolação) associadas talvez expliquem essa discordância com outras séries. **Conclusão:** Hipovitaminose D e crises álgicas foram condições extremamente frequentes em nossa série. Todavia, não pudemos demonstrar associação entre as condições em discordância com a literatura.

### 110 DEFICIÊNCIA DE VITAMINA A EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME NA REGIÃO DE FEIRA DE SANTANA-BA

Oliveira BB<sup>a</sup>, Guimarães CO<sup>a</sup>, Nunes IV<sup>a</sup>, Silva LS<sup>a</sup>, Santos PNP<sup>a</sup>, Alvaia MA<sup>a</sup>, Assunção ACS<sup>a</sup>, Ribeiro APMR<sup>a</sup>, Silva CS<sup>a</sup>, Júnior JB<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

**Objetivo:** Avaliar a prevalência da deficiência de vitamina A (VA) em pacientes com doença falciforme (DF) e correlacionar o valor sérico da vitamina A com as manifestações clínicas. **Material e métodos:** Foi avaliada uma amostra de conveniência de pacientes com DF acompanhados pelo Centro de Referência em DF de Feira de Santana-BA. Após assinatura do TCLE e TALE, os sujeitos responderam o questionário estruturado acerca das características sociodemográficas e do histórico de complicações relacionadas à DF, acrescido da avaliação antropométrica (peso e altura). A avaliação laboratorial da VA plasmática foi feita através da Cromatografia Líquida de Ultra Performance (UPLC)-Método *in house*; foram considerados valores normais entre 6,0 a 37,2 mcg/L. Na comparação dos dados categóricos foram usados os testes de Fisher ou do qui-quadrado e suas variantes. Na avaliação das correlações entre variáveis ordinais ou contínuas usamos o teste de Spearman. A análise bivariada foi feita para obtenção da *odds ratio* (OR) da associação entre

as variáveis independentes estabelecidas e a variável dependente. Por fim, mediante o teste da razão de máxima verossimilhança, as variáveis independentes significantes ( $p$  valor  $\leq 0,05$ ) foram testadas para o ajuste do modelo logístico multivariado mais conveniente. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos. Intervalos de confiança de 95% foram empregados como medida de precisão dos resultados. Foi usado o programa estatístico computacional GraphPad Prism, versão 8.0.2. **Resultados:** Avaliamos 93 crianças e adolescentes com média de  $8,24 \pm 4,16$  anos, discreta prevalência de meninas (55,91%), autodeclarados pardos ou pretos (92,47%). O genótipo SS foi o mais frequente (53,76%); 43,01% dos participantes apresentaram insuficiência/deficiência de VA e, quando analisados os níveis séricos dos micronutrientes com o genótipo da doença, as pessoas com genótipo SS apresentaram valores menores de VA ( $0,29 \pm 0,10$ ) quando comparados aos genótipos SC/SF ( $0,36 \pm 0,09$ ) ( $p < 0,0001$ ). Da mesma maneira, hipovitaminose A foi significativamente mais prevalente entre os homocigóticos do que nos heterocigóticos (SC/SF), respectivamente 56% x 27%, OR = 4,02[1,45-9,111,98]IC95%,  $p = 0,002$ . Em um modelo de regressão logística após ajustes para confundidores como gênero, obesidade, uso de hidroxiureia, as variáveis idade, OR = 0,91[0,81-0,98]IC 95% e homocigose (SS), OR = 4,76[1,98-10,75]IC95% mantiveram-se independentemente associadas. **Discussão:** Apesar de contar com a política de correção de deficiências nutricionais, através do Programa Nacional de Suplementação de Vitamina A, para crianças de 6 a 59 meses, a dosagem da suplementação da VA para pacientes com DF ainda permanece obscura, na medida em que estudo com a suplementação da VA não demonstrou notável melhoria do status, hospitalização e crescimento. A sugestão deste trabalho foi que a dosagem foi insuficiente, uma vez que o quadro de inflamação crônica e/ou perda por fezes e urina, além da própria alteração da função hepática, pode estar comprometendo a manutenção dessa vitamina em níveis séricos normais. **Conclusão:** Hipovitaminose A foi extremamente prevalente na população pediátrica em nosso meio, particularmente nos homocigóticos, formas mais graves, e na população mais idosa. Este estudo reforça a importância da suplementação de VA na população com DF e que deve ser estendida além da primeira década nesse subgrupo.

### 111 DESENVOLVIMENTO PUBERAL EM MENINOS COM DOENÇA FALCIFORME NA REGIÃO METROPOLITANA DE FEIRA DE SANTANA-BAHIA

Alvaia MA<sup>a</sup>, Guimarães COS<sup>a</sup>, Nunes IV<sup>a</sup>, Maia HAAS<sup>a</sup>, Silva CS<sup>a</sup>, Amorim TM<sup>a</sup>, Oliveira BB<sup>a</sup>, Ribeiro APMR<sup>a</sup>, Carvalho ESS<sup>b</sup>, Junior JB<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

<sup>c</sup> Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

**Objetivo:** Avaliar o desenvolvimento puberal em meninos com doença falciforme (DF) acompanhados no Centro de Referência de Tratamento da DF em Feira de Santana-BA. **Material e métodos:** Foi avaliada uma amostra de conveniência de pacientes masculinos, entre 4 e 18 anos, com DF acompanhados pelo Centro de Referência em Feira de Santana-BA. Foram excluídos pacientes sob reposição hormonal ou acometidos por doença aguda nos 7 dias anteriores à coleta. Foi feito agendamento por telefone e aplicado o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE). Após assinatura do TALE pelos responsáveis das crianças, os indivíduos foram submetidos à coleta sanguínea e aplicação de questionário estruturado acerca das características sociodemográficas e referente à doença (tipo de hemoglobinopatia). A análise sorológica da testosterona total foi feita pelo método Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Elisa). Foram considerados normais os valores de TT por idade (nmol/L) entre os percentis 2,5 e 97,5. Para analisar o desenvolvimento sexual fenotípico usaram-se os critérios de Tanner nos meninos a partir de 10 anos através de análise visual da presença e distribuição dos pelos pubianos (P1-P5) e desenvolvimento genital (G1-G5). Os respectivos escores identificados foram assinalados no nomogramas de linhas de estágio de Tanner, implantados no Reino Unido e adequados por Lawaetz et al., 2015, em desvios-padrão (DP) para permitir uma melhor interpretação dos dados. Valores abaixo de -2 desvios-padrão serão considerados como puberdade atrasada. **Resultados:** Foram avaliados 41 meninos com mediana de 8 anos. A renda familiar média de 60,97% dos entre-

vistados é de um salário mínimo; 51,21% se autodeclararam pretos, 36,58% pardos, 7,35 brancos, 2,43% amarelos e 2,43% vermelhos. Quanto ao tipo de hemoglobinopatia, 63,41% são do tipo HbSS e 36,59% do tipo HbSC. A TT esteve acima ou dentro dos valores de normalidade em quase todos os casos e só esteve abaixo do percentil 2,5 em apenas um caso, caracterizando um nítido atraso no desenvolvimento sexual laboratorial nesse paciente. Em relação aos estágios de Tanner, percebe-se que nenhum paciente atingiu o estágio 5 (G5 e P5). Quatro pacientes, particularmente os de maior idade (entre 14 e 18 anos), estiveram no limite inferior ou abaixo de -2 desvios-padrão em relação ao desenvolvimento genital e de pelos pubianos, o que sugere uma tendência ao atraso no desenvolvimento sexual nessas crianças. **Discussão:** A relação entre os estágios de Tanner e a TT sugere um atraso no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, ou seja, a puberdade nessa população aparentemente tem início mais tardio. Embora a literatura mostre que existe uma relação entre DF e baixos níveis de TT em pacientes infantis masculinos, este trabalho não encontrou resultados semelhantes. Percebeu-se que existe um atraso puberal nessa população, todavia uma maturação sexual normal é atingida mais tarde na maioria dos pacientes. **Conclusão:** Retardo no amadurecimento sexual pode causar repercussões sistêmicas e psicológicas na vida dessas crianças. Mais estudos são necessários para esclarecer e quantificar o atraso no desenvolvimento puberal, com maiores amostras populacionais, a fim de possibilitar maior entendimento dessa temática e por fim poder instituir terapias eficientes e de forma mais precoce.

### 112 DETECÇÃO DA ALFA-TALASSEMIA EM DOADORES DE SANGUE NA AMAZÔNIA

Anselmo FC<sup>a,b</sup>, Sanguino ECB<sup>a</sup>, Albuquerque SRL<sup>a</sup>, Ferreira NS<sup>a</sup>, Ferreira ACD<sup>b</sup>, Gonçalves MS<sup>c</sup>, Fraiji NA<sup>a</sup>, Neto JPM<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

<sup>c</sup> Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil

**Introdução:** A talassemia alfa (TA) é bastante prevalente no Brasil, caracterizada como uma doença que merece destaque em saúde pública. Porém, há conhecimento limitado de sua distribuição real na região amazônica. **Objetivo:** Conhecer sua frequência e prevalência, assim como especificar e determinar os tipos de mutações responsáveis, um passo fundamental no processo de diagnóstico, tratamento e acompanhamento das anemias microcíticas. **Material e métodos:** Entre 2016 e 2017, 989 doadores de sangue provenientes da Fundação de Hematologia e Hematologia do Amazonas (Hemoam) participaram da pesquisa. Entre a população estudada, 713 (72,1%) doadores foram identificados do sexo masculino e 275 (27,9%) do feminino. Amostras de sangue foram coletadas para avaliação dos parâmetros hematológicos e caracterização molecular, além das dosagens de ferro sérico e ferritina sérica. A técnica de Multiplex-PCR foi usada para triagem das deleções  $-\alpha^{3.7}/-\alpha^{4.2}/-\alpha^{20.5}/_{-SEA}$  e  $_{-MED}$ . Um dos objetivos deste trabalho foi descrever a distribuição desses alelos por gênero, juntamente com a caracterização hematológica associada a cada fenótipo. **Resultados:** Cinquenta e três (5,35%) indivíduos foram diagnosticados para a deleção  $-\alpha^{3.7}$  e um único doador em heterocigose foi encontrado para a deleção  $-\alpha^{4.2}$ . Dos portadores da  $-\alpha^{3.7}$ , 85,80% (n = 46) foram identificados como heterocigotos e 14,20% (n = 7) homocigotos. A frequência da deleção  $-\alpha^{3.7}$  foi maior no sexo masculino (4,25%) do que no feminino (1,1%). A análise estatística não apresentou diferença significativa na distribuição da deleção  $-\alpha^{3.7}$  por gênero ( $p = 0,217$ ). Nenhuma das deleções  $-\alpha^{20.5}$ ,  $_{-SEA}$  e  $_{-MED}$  foi encontrada. Todos os indivíduos foram submetidos às análises de ferro sérico e ferritina sérica; apenas cinco (1,04%) apresentaram valores  $< 40,0$  ug/dL e  $< 20,0$  ug/dL, respectivamente. A deleção de  $-\alpha^{3.7}$  foi o alelo mais frequente em doadores de sangue de Manaus, confirmou ser o tipo mais prevalente demonstrado mundialmente e no Brasil. Como esperado, a média dos valores hematológicos foi significativamente menor em portadores de talassemia alfa ( $p < 0,001$ ), principalmente nos genótipos homocigotos, enquanto contagem global de leucócitos e plaquetas não diferiram significativamente. Devido ao número de doadores deficientes de ferro e ferritina, não foi possível o diagnóstico diferencial entre os dois tipos de anemia, mesmo porque pequenas alterações foram encontradas.

**Conclusão:** Acreditamos que a triagem para investigação do traço de talassemia deve ser incluída como parte de um teste de sangue padrão antes da doação de sangue. Deve ser notado que este foi o primeiro estudo a fazer a triagem para deleções alfa em doadores de sangue da região de Manaus e estudos adicionais são necessários para examinar os efeitos do sangue dos portadores talassêmico em seus respectivos receptores.

### 113 ECULIZUMABE E IMUNOSSUPRESSOR PARA O TRATAMENTO DA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA E ANEMIA APLÁSTICA

Teles WS, Santos RDL, Pádua PD, Jesus JGR, Posener EC, Silva APBP, Santana JVF

Centro de Hemoterapia de Sergipe (Hemose), Aracaju, SE, Brasil

**Introdução:** A anemia aplástica (AA) é uma enfermidade que atinge indivíduos em torno dos 25 anos, decorrente de uma lesão de células primitivas do sistema hematopoético, que se tornam incapazes de replicar e diferenciar, assim como da manutenção de hematimétricas periféricas, o que desencadeia uma severa diminuição das células sanguíneas, resulta na falha medular óssea hipocelular e sem evidência de infiltração neoplásica ou mieloproliferativa ou fibrose. A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um defeito clonal raro da célula-tronco hematopoética. A doença afeta todas as linhagens de células sanguíneas e tem incidência estimada em 1,3 novo caso por milhão de habitantes/ano. **Objetivo:** Relatar um caso de anemia aplástica, em associação com a hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), e enfatizar os aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e tratamento. **Material e métodos:** Estudo de caráter exploratório transversal por meio da análise dos prontuários e resultados de exames. **Resultados:** Paciente feminino de 47 anos, com diagnóstico de AA severa sintomática (resposta da série granulocítica e plaquetária após o uso de imunossupressor [ciclosporina]), associada a anemia, DHL elevado, aumento da bilirrubina indireta e teste de Coombs negativo, com citometria de fluxo positiva HPN, demonstrou que 33% das hemácias apresentavam perda total de expressão de CD59 (população HPN III). Da mesma forma, 86% dos neutrófilos apresentavam perda de expressão CD24 e aerolisina, 91% dos monócitos apresentavam perda de expressão de CD14 e aerolisina. Na ocasião do tratamento, a paciente teve necessidade transfusional (hemácias filtradas) em decorrência da AA. No decorrer do monitoramento apresentavam diminuição das plaquetas associada à astenia, sangramento retal, leucopenia, teve necessidade transfusional para manter a homeostasia. Foi tratada com ciclosporina pelo quadro da anemia aplástica severa e em seguida foi administrado eculizumabe em tratamento contínuo de periodicidade semanal dentro de quatro semanas (fase de indução), seguido de período quinzenal após a quinta semana (fase de manutenção) no tratamento específico para HPN. **Discussão:** A situação da paciente é grave por característica própria da doença base, porém em resposta ao tratamento apresentou melhorias no quadro clínico e na qualidade de vida, obteve melhorias da anemia sintomática e amenizou-se o quadro de dor abdominal e necessidade transfusional, o que permitiu à paciente retomar as atividades domésticas e laborais. **Conclusão:** O conhecimento precoce da doença (AA) e HPN beneficiaria o paciente no tratamento e na melhoria da qualidade de vida e minimizaria os riscos de sequelas graves.

### 114 ECULIZUMABE E SUA ATUAÇÃO COMO REGULADOR DO SISTEMA COMPLEMENTO NO TRATAMENTO DA HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

Moura MJ<sup>a</sup>, Godoy AAR<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Regional do Gama (HRG), Brasília, DF, Brasil

**Objetivos:** Evidenciar os prós e contras do tratamento com eculizumabe para hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), possibilitar uma análise mais ampla sobre os efeitos da medicação no paciente e uma melhor terapêutica. **Material e métodos:** Feita uma revisão bibliográfica com o uso dos termos "Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria", "treatment" e "complement" na base de dados

Portal Regional da BVS, com artigos publicados entre 2015 e 2019. **Resultados:** Encontrados 91 artigos, dos quais 3 de língua inglesa foram selecionados, de acordo com sua relevância para este trabalho. **Discussão:** A HPN ocorre devido à expansão clonal de células-tronco hematopoéticas (CTH) portadoras de mutações somáticas do gene fosfatidilinositol glicano classe A (PIG-A). Esse gene codifica uma enzima que é essencial para a biossíntese da âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI), uma modificação proteica que permite a ligação de proteínas à membrana celular. A expansão preferencial dessas CTHs com mutações do PIG-A leva à liberação de glóbulos vermelhos na circulação que não têm, entre outras proteínas ancoradas ao GPI, os dois principais reguladores do complemento: CD55 e CD59. Como resultado, os eritrócitos da HPN são incapazes de suportar a ativação fisiológica do complemento (devido à ativação espontânea do C3) e sofrem persistente opsonização do C3 e ativação da via terminal, o que culmina em hemólise intravascular mediada pelo complexo de ataque à membrana (MAC). O primeiro inibidor do complemento C5 aprovado clinicamente para o tratamento da HPN foi o eculizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-C5 que age seletivamente no componente C5 da via terminal do complemento, inibindo sua clivagem em C5a e C5b e a formação do MAC. O tratamento com eculizumabe resulta na inibição prolongada da hemólise mediada por complemento em quase todos os pacientes com HPN, elimina a necessidade de transfusão de concentrados de hemácias (TCH) em metade dos doentes. Entretanto, cerca de 25%-40% permanecem com a necessidade regular de TCH, bem como apresentam anemia leve a moderada. Isso ocorre pois o eculizumabe atua apenas como substituto do CD59. Por não ser capaz de substituir funcionalmente o CD55, a ativação precoce do complemento permanece sem controle nos eritrócitos HPN. Assim, esses eritrócitos permanecem expostos à ativação do C3 e, eventualmente, acumulam em sua superfície C3 e seus fragmentos. Com a sua deposição progressiva, os fragmentos do C3 atuam como opsoninas de fagocitários profissionais no fígado e no baço, que abrigam receptores específicos do C3, resultando em uma hemólise extravascular crônica. Atualmente, não há tratamento eficaz conhecido para essa hemólise extravascular, a esplenectomia é uma possibilidade viável, mas limitada a pacientes selecionados, devido ao risco de complicações trombóticas perioperatórias e de complicações infecciosas tardias. O uso de esteróides é contraindicado. Inibidores com ação em C3 ou que atuam na via alternativa também são considerados como uma possível estratégia terapêutica. **Conclusão:** São comprovados os enormes benefícios proporcionados pela terapia com eculizumabe, porém a hemólise extravascular mediada por C3 representa hoje uma urgência a ser solucionada na terapêutica da HPN, necessitando de mais pesquisas acerca do tema e uma maior atenção dos médicos durante o tratamento.

### 115 EFEITO DO ESTADO NUTRICIONAL NA PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSES A E D NA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA COM DOENÇA FALCIFORME NA REGIÃO METROPOLITANA DE FEIRA DE SANTANA-BA

Assunção ACS<sup>a</sup>, Guimarães CO<sup>a</sup>, Ribeiro APMR<sup>a</sup>, Nunes IV<sup>a</sup>, Bessa MC<sup>b</sup>, Silva CS<sup>a</sup>, Miranda TA<sup>a</sup>, Santos JBD<sup>a</sup>, Erdes BMDS<sup>a</sup>, Júnior JB<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

**Objetivo:** Correlacionar o efeito do estado nutricional e deficiências de vitaminas lipossolúveis A e D numa população pediátrica com doença falciforme (DF). **Material e métodos:** Estudo observacional em que foram avaliados pacientes entre 6 e 18 anos, de ambos os sexos, com DF, acompanhados em um centro de referência à pessoa com DF na cidade de Feira de Santana, Bahia. Avaliamos características sociodemográficas acrescidas da avaliação antropométrica e de dados laboratoriais. IMC foi empregado como medida antropométrica. Os micronutrientes e as vitaminas tiveram suas dosagens séricas feitas de acordo com as recomendações específicas. **Resultados:** O estudo incluiu 93 crianças e adolescentes com mediana de 8[4,5-11] anos, das quais 52 eram do sexo feminino. O genótipo mais frequente foi o SS (53,76%), seguido do SC (45,16%). Sobrepos ou obesidade foi observado em 15 (16,2%) crianças. Hipovitaminose D foi

observada em 76,4% e hipovitaminose A em 43%. Os níveis de vitaminas A e D correlacionam-se com a idade, vitamina A positivamente ( $r = 0,29$ ) e vitamina D negativamente ( $r = -0,54$ ). Não pudemos demonstrar correlação significativa dos valores séricos absolutos dessas vitaminas com o IMC. Todavia, quando analisados de modo dicotômico, os obesos apresentaram níveis séricos de vitamina D e vitamina A maiores nos obesos do que nos eutróficos e desnutridos. Num modelo de regressão logística, apenas idade manteve-se independentemente associada ao risco de hipovitaminoses. Para hipovitaminose D, OR = 1,33[1,12-1,57]IC95% e para hipovitaminose A, OR = 0,93[0,84-0,98]IC95%,  $p < 0,001$ . **Discussão:** Não pudemos demonstrar efeitos do estado nutricional, particularmente da obesidade nas dosagens séricas das vitaminas lipossolúveis (D e A) avaliadas nesta série. Tal achado contraria a literatura que quase unanimemente demonstra que a prevalência de hipovitaminoses, especialmente hipovitaminose D, é significativamente maior nos obesos. Em nosso meio, demonstramos anteriormente que em aspectos genéticos e nas formas homozigóticas mais graves a prevalência de ambas as hipovitaminoses foi mais frequente. Em nossa série, a idade mostrou-se fator mais importante e significativamente envolvido. **Conclusão:** Hipovitaminose D e A têm elevada prevalência na população de crianças com DF. Não podemos demonstrar efeito negativo da obesidade na homeostase das vitaminas A e D nesta amostra. Envelhecimento agrava a hipovitaminose D e diminui a prevalência de hipovitaminose A em crianças e adolescentes com DF em nossa região.

#### 116 EFEITOS DO TSH NA DEFORMABILIDADE ERITROCITÁRIA

Chagas AP, Nobre CCG, Reis EM, Berto-Junior C, Alves LM

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

**Introdução:** A doença falciforme é o distúrbio autossômico recessivo mais prevalente do mundo, afetando milhões de pessoas e resultando em consideráveis gastos médicos e sofrimento humano, caracterizada pela formação de uma hemoglobina mutante que resulta no afoçamento e mudanças na membrana eritrocitária responsáveis pelo processo fisiopatológico. Como a deformabilidade mostra-se essencial para o desempenho de suas funções celulares e como ela é extremamente afetada nessa doença, mostra-se interessante reduzir o afoçamento dentro do vaso e aumentar a deformabilidade da célula. Muitos sistemas hormonais já foram relatados como alterados no paciente da doença falciforme, um deles o hormônio tireostimulante (TSH). Esses pacientes apresentam usualmente hipotireoidismo clínico ou subclínico, com altos níveis de TSH; contudo, não se sabe o papel desse hormônio sobre os eritrócitos tanto saudáveis quanto falcêmicos. **Objetivo:** Verificar o papel do TSH na modulação da deformabilidade do eritrócito e no afoçamento dos eritrócitos falcêmicos. **Material e métodos:** Após a seleção dos indivíduos falcêmicos e não falcêmicos para o estudo, com devido cadastro no CAAE (cadastro número 88140418.5.0000.5699) e devido consentimento dos voluntários via TCLE, o trabalho inicia-se com a medida da fragilidade osmótica e incubação das amostras controle com 4 concentrações de TSH (1, 2, 3 e 5 mUI/L) em soluções salinas de concentrações variadas (de 0,1% a 0,9%). Em seguida, faz-se a medida de polimerização da hemoglobina S a partir da incubação de amostras de pacientes falcêmicos com as 4 concentrações de TSH, posterior à indução da polimerização com metabissulfito de sódio. **Resultados:** No teste de hemólise, observa-se uma diminuição nela quando as células saudáveis são incubadas principalmente com concentrações fisiológicas de TSH e em concentrações mais reduzidas de soluções salinas (de 0,3% a 0,5%), o que não acontece na mesma intensidade quando se observam células de pacientes falcêmicos. Isso mostra que o TSH em concentrações fisiológicas protege o eritrócito em situação de estresse osmótico. Já no teste de medida da polimerização, observa-se uma diminuição no processo de afoçamento dos eritrócitos quando incubados com TSH quando comparado à amostra controle. Como demonstrado no teste de hemólise, o TSH aparentemente apresenta um efeito protetor sobre o eritrócito, aumenta assim a sua deformabilidade e sua resistência à lise osmótica. No teste de afoçamento, observa-se uma diminuição do processo de afoçamento dos eritrócitos após a incubação com TSH, indica um efeito protetor. **Conclusão:** Embora sejam necessários mais testes para comprovar o efeito protetor e de onde ele se deriva, os testes feitos já permitem indicar um efeito protetor do TSH tanto em eritrócitos saudáveis quanto em processos fisiopatológicos da doença falciforme.

#### 117 FALÊNCIA MEDULAR CONGÊNITA: RELATO DE CASO DE PORTADOR DE TROMBOCITOPENIA AMEGACARIOCÍTICA CONGÊNITA

Costa MS, Santos DF, Falcão MC

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

**Objetivo:** Relatar quadro clínico e exames laboratoriais de rara doença congênita dentro do espectro das falências medulares congênicas. **Material e métodos:** Revisão da literatura e revisão de prontuário clínico. **Resultados:** Paciente sem malformações congênicas portador de trombocitopenia neonatal, apresenta sangramentos mucocutâneos desde 20 dias de vida. Tem biópsia de medula óssea em dois momentos, evidenciando em primeiro exame série megacariocítica intensamente reduzida (aos 2 meses de vida) e em segundo exame setor megacariocítico não visualizado (aos 20 meses de vida). Acompanhamento clínico com hemograma evidenciava trombocitopenia severa associada a índices hematimétricos muito próximos à normalidade e contagem de leucócitos e neutrófilos normais até 25 meses de vida. Paciente evoluiu então com anemia aplástica severa (teste da mitomicina e marcadores para hemoglobinúria paroxística noturna negativos) e necessidades transfusionais frequentes. Não foi possível fazer a pesquisa da mutação do gene do c-MPL (receptor da trombopoietina) descrito na literatura. **Discussão:** A trombocitopenia amegacariocítica congênita (CAMT – congenital amegakaryocytic thrombocytopenia) faz parte do espectro das insuficiências medulares congênicas e está entre um das quatro maiores causas de anemia aplástica (AA) herdada. A anemia de Fanconi, a disqueratose congênita e a síndrome de Shwachman-Diamond são as outras causas de desordens medulares herdadas, as quais são associadas frequentemente a defeitos ao nascimento. CAMT é uma rara herança autossômica recessiva, a qual se apresenta tipicamente na infância com trombocitopenia e megacariocitopenia sem anormalidades somáticas. A trombocitopenia progride para pancitopenia em mais de 90% dos casos acompanhados, com uma mediana de 39 meses (de 6 a 144) em 68% dos casos. Estudos demonstraram que, para a maioria dos pacientes, a patologia é devida a mutações do gene MPL que resultam em um receptor da trombopoietina (c-MPL) anormal. Sem adequada ligação à trombopoietina, os megacariócitos não são estimulados a aumentar em tamanho, número e ploidia, o que resulta em trombocitopenia. Como a trombopoietina também tem papel fundamental na manutenção do número das células-tronco hematopoéticas, um defeito em seu receptor leva à exaustão pós-natal dessas e pancitopenia. O diagnóstico pode ser feito com pesquisa das mutações do gene MPL, mas o achado da mutação não é requerido para o diagnóstico, pois há casos de pacientes com características clínicas e laboratoriais de CAMT que não têm a mutação. Transplante de células-tronco hematopoéticas é a única terapia curativa para pacientes com CAMT. **Conclusão:** CAMT é uma incomum desordem em recém-nascidos e crianças, que se apresenta inicialmente com trombocitopenia isolada e progressão para pancitopenia. Transfusão de hemocomponentes, pesando o risco de aloimunização, bem com antibioticoterapia adequada quando necessário, estão entre as principais medidas de suporte enquanto se aguarda transplante de células-tronco hematopoéticas.

#### 119 HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA – UM CASO DE REMISSÃO ESPONTÂNEA

Borges CO, Miguel CE, Paschoalin PN, Oliveira JC, Lusvarghi JGM, Santos MNFD, Tedde BEL, Silva ALJ, Camargo CR, Moura MMD

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

**Objetivo:** Relatar um caso de hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) com remissão espontânea do clone após seguimento ambulatorial de 11 anos, em São José do Rio Preto. **Metodologia:** Os dados foram obtidos de forma sistemática por meio de entrevista, revisão de prontuário, com autorização prévia do paciente. **Relato de caso:** Feminina, 28 anos, ausência de comorbidades, em uso de anticoncepcional oral combinado, internada em junho de 2004 devido a febre e astenia associados a icterícia, “urina escura” e alteração da função hepática (superior a 5x a normalidade das transaminases, fosfatase alcalina e gama glutamil transferases, além de hiperbilirrubinemia à custa de bilirrubina indireta), bicitopenia (Hb: 10,5 g/dL e contagem plaquetas de 116.000 mm<sup>3</sup>);

desidrogenase lática elevada (1073 UI). Ferritina e reticulócitos estavam dentro do limite da normalidade. Foram descartados diagnósticos diferenciais, aventada a hipótese diagnóstica de HPN; feita citometria de fluxo, que identificou a presença do clone em hemácias e neutrófilos. Iniciou uso de ácido fólico e permaneceu em acompanhamento ambulatorial, mantendo anemia e plaquetopenia, com progressiva resolução da síndrome colestatia. Um ano após o diagnóstico, a paciente engravidou; iniciada anticoagulação profilática com enoxaparina 40 mg/dia, devido ao alto risco trombótico associado. A gestação seguiu sem intercorrências e, após parto orientado, a paciente optou por implante de DIU. Após a gestação houve resolução do quadro de anemia e plaquetopenia, bem como da queixa de astenia aos esforços. Em nova citometria de fluxo (11 anos após o diagnóstico), ainda persistia porcentagem de clone HPN, porém inferior a 24%. A paciente mantém acompanhamento em ambulatorio e não apresenta mais alterações no hemograma ou evidências de hemólise intravascular ao exame físico. **Discussão:** A HPN é uma causa rara de falência medular, e cursa com anemia hemolítica, trombose e citopenias. Há a expansão clonal de uma célula hematopoética mutada, que deixa de expressar duas proteínas de membrana – CD55 e CD59 – por deficiência na glicosilfosfatidilinositol glicana A (PIG-A); isso leva à ativação descontrolada do sistema complemento e consequente hemólise intravascular maciça; as manifestações mais comuns são anemia, astenia, dor abdominal, icterícia, hemoglobinúria e maior predisposição à ocorrência de tromboses. A doença tem incidência estimada em 1 a 1,5 caso em 1 milhão de pessoas no mundo e prevalência entre 30 a 59 anos, com leve predomínio do sexo feminino (54,4%). A expectativa de vida em 1990 era de aproximadamente 10 anos e após a introdução da terapia dirigida com o ecilizumabe – anticorpo monoclonal que bloqueia a via final da ativação do complemento – passou para superior a 20 anos. Pacientes que têm componente hemolítico mais presente do que o componente de aplasia medular têm um prognóstico ainda melhor, o que permite equiparar sua expectativa de vida à de uma pessoa saudável. A ocorrência de remissão espontânea já foi descrita como natural em cerca de 15% a 30% dos portadores de HPN, porém estudos recentes sugerem taxa de remissão inferior. **Conclusão:** Ainda persiste a dúvida se a citada remissão espontânea realmente ocorre ou se, em verdade, trata-se de mudança no padrão do clone (com maior predisposição ao surgimento de leucemias ou síndromes mielodisplásicas). Mais estudos são necessários para avaliar tais achados, mas convém documentar casos em que a remissão espontânea é observada, clínica e laboratorialmente.

## 120 HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA ASSOCIADA A ANEMIA APLÁSTICA SEVERA – RELATO DE CASO

Teles WS, Santos RDL, Pádua PD, Jesus JGR, Araújo ECP, Santana JVF

Centro de Hemoterapia de Sergipe (Hemose), Aracaju, SE, Brasil

**Introdução:** A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença rara, que tem como característica uma anemia hemolítica de apresentação clínica instável, e apresenta com frequência infecções repetidas, diminuição do número de neutrófilos e redução do número de plaquetas no sangue. Surge em associação com outras doenças hematológicas, especialmente com síndromes de insuficiência medular, como anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas. A anemia aplásica tem elevado grau de mortalidade, tendo como característica a atenuação dos elementos celulares do sangue periférico. **Objetivo:** Expor um caso de HPN com associação à anemia aplásica, enfatizar os aspectos fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos e tratamento. **Material e métodos:** Estudo de caráter exploratório transversal por meio da análise dos prontuários e resultados de exames. **Resultados:** Paciente masculino, 31 anos, diagnóstico confirmado de anemia aplásica severa e HPN, determinado através de biópsia de medula óssea e da citometria de fluxo específica para pesquisa de HPN. No exame laboratorial apresentou pancitopenia severa sintomática, anemia severa associada à plaquetopenia severa, com níveis elevados de DHL, aumento de bilirrubina indireta e teste de Coombs negativo, o que determinou a citometria de fluxo, que foi conclusiva para HPN. Na ocasião do diagnóstico, o paciente teve necessidade de transfusional (hemácias e plaquetas) devido a anemia e plaquetopenia muitíssimas severas e sintomáticas, associada a quadro de dor abdominal, astenia incapacitante, disfagia, impotência sexual. Além disso, apresentou insuficiência renal crônica não dialítica. Foi tratado com ciclosporina e timoglobulina pelo quadro da anemia aplásica se-

vera e em seguida foi administrado ecilizumabe como tratamento específico para HPN. Com o decorrer do tempo, o paciente evoluiu com resposta parcial do quadro hematológico, aumentou a contagem de neutrófilos e consequentemente diminuiu a frequência de infecções graves que determinavam internações hospitalares, aumento do nível de plaquetas, diminuição da ocorrência de sangramentos espontâneos e consequentemente da dependência de transfusão de concentrado de plaquetas e estabilização do nível da hemoglobina sérica em torno de 6,5 g/dL associado a poucos sintomas clínicos, o que determinou também redução da necessidade transfusional de concentrado de hemácias. **Discussão:** O paciente relatou melhoria da qualidade da vida associada principalmente à diminuição dos períodos de internação hospitalar e à dependência transfusional. No entanto, através de seus exames laboratoriais percebemos persistência da ativação da cascata de complemento (base fisiopatológica da HPN), com DHL persistentemente elevado (maior 2 x o seu valor de referência), bem como perda progressiva das taxas de função renal, apesar do uso regular e intervalos (12 dias) do ecilizumabe. **Conclusão:** Quanto mais cedo for diagnosticado o indivíduo com anemia aplásica, melhor será seu tratamento e prognóstico de vida, quando os portadores de HPN podem se beneficiar amplamente dos tratamentos disponíveis, com redução do risco de sequelas graves e melhoria considerável da qualidade de vida.

## 121 HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA E SEUS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Moura MJ<sup>a</sup>, Godoy AAR<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Regional do Gama (HRG), Brasília, DF, Brasil

**Objetivo:** Expor os métodos atuais disponíveis para o diagnóstico da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), de modo a auxiliar os profissionais de saúde na investigação da doença, e trazer, também, mais visibilidade ao tema. **Material e métodos:** Feita uma revisão bibliográfica com os termos “Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria” e “diagnosis” na base de dados Pubmed, com artigos publicados entre 2014 e 2019. **Resultados:** Encontrados 303 artigos, dos quais 2 de língua inglesa foram selecionados, de acordo com a sua relevância para este trabalho. **Discussão:** Estudos epidemiológicos de larga escala demonstram que 35% dos pacientes com HPN vão a óbito dentro dos primeiros 5 anos desde a data de diagnóstico, com mortalidade em 10 anos de aproximadamente 50%. Seu diagnóstico pode ser retardado devido a achados clínicos variáveis. Esse atraso aumenta o risco de mortalidade e morbidade, o que reforça a importância do diagnóstico precoce. A HPN pode ser classificada em três formas clínicas: (1) HPN clássica, consiste em achados clínicos e laboratoriais de hemólise intravascular, não inclui condições associadas com deficiência de medula óssea, como anemia aplásica (AA) ou síndrome mielodisplásica (SMD); (2) HPN na base de AA, SMD (HPN/AA, HPN/SMD), que consiste em achados laboratoriais e/ou clínicos de hemólise intravascular na presença de condições associadas com deficiência de medula óssea, como AA e SMD; (3) HPN subclínica, consiste em pacientes que não têm evidência clínica ou laboratorial de hemólise; detecta-se, por meio de uma análise citométrica de fluxo muito sensível, pequenas populações de células hematopoéticas que têm a mutação que provoca a doença. É fundamental que todos os laboratórios clínicos que façam testes de HPN pela citometria de fluxo participem sistematicamente de um programa de teste de proficiência. Em seguida da avaliação clínica, os achados laboratoriais para o diagnóstico de HPN podem ser agrupados em 3 grupos principais: (1) Achados laboratoriais de hemólise no hemograma, esfregaço de sangue periférico, contagem absoluta de reticulócitos, bilirrubina indireta, lactato desidrogenase (LDH), haptoglobina e testes de Coombs direto e indireto; (2) Exibição da falta da proteína glicosilfosfatidilinositol (GPI) com citometria de fluxo, demonstrada pela falta das proteínas ancoradas ao GPI (CD55, CD59) em uma amostra de sangue periférico com o método da citometria de fluxo; citometria de fluxo de alta precisão é o padrão-ouro para o diagnóstico da HPN; aerolisina fluorescente (FLAER), que se une diretamente à âncora GPI e, consequentemente, está ausente de forma confiável dos granulócitos e monócitos deficiente na âncora GPI. Tomaram-se a melhor maneira de determinar os clones da HPN leucocitária; (3) Análise da medula óssea, não sendo um indicador direto de HPN, porém, é necessário para se averiguar se há deficiência de medula óssea (como AA, SMD) ou não. O critério diagnóstico fundamental que

confirma a presença de HPN é a citometria de fluxo de alta precisão; é o método mais sensível e confiável para o diagnóstico. **Conclusão:** Os médicos devem focar em reconhecer grupos específicos para o teste para HPN, de maneira a dar um diagnóstico precoce e diminuir a morbidade e mortalidade gerais. A citometria de fluxo de alta precisão permanece como padrão-ouro para o diagnóstico da HPN.

## 122 HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA E SUAS COMPLICAÇÕES RENAIAS

Moura MJ<sup>a</sup>, Godoy AAR<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC), Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Regional do Gama (HRG), Brasília, DF, Brasil

**Objetivo:** Atentar para as possíveis complicações renais de pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), de modo a dar mais visibilidade ao tema e estimular futuras investigações por parte dos profissionais de saúde. **Material e métodos:** Feita uma revisão bibliográfica com os termos “Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria”, “treatment” e “complement” na base de dados Portal Regional da BVS, com artigos publicados entre 2015 e 2019. **Resultados:** Encontrados 91 artigos, dos quais 2 de língua inglesa foram selecionados, de acordo com sua relevância para este trabalho. **Discussão:** A HPN é um raro distúrbio hematológico caracterizado por hemólise intravascular mediada pelo sistema complemento, insuficiência da medula óssea e trombocitopenia severa. Outra característica clínica, frequentemente observada, é a disfunção renal, que se manifesta com injúria renal aguda (IRA) ou insuficiência renal crônica (IRC). Até 65% dos pacientes com HPN apresentam IRC estágios 1-5, enquanto até 21% apresentam estágios 3-5. A insuficiência renal é considerada a principal causa de morte em 8%-18% dos indivíduos com HPN; outros estudos colocam-na como responsável por um aumento de oito vezes na mortalidade dos pacientes com HPN. A liberação do grupo heme (atribuída à hemólise intravascular) é a principal causa de IRA na HPN. Um episódio de IRA pode ser causado por um evento agudo hemolítico associado a uma hemoglobinúria maciça. Os mecanismos por trás desse fenômeno são: (a) hipovolemia e isquemia renal; (b) toxicidade direta da hemoglobina livre nas células tubulares; (c) deposição glomerular de fibrina e (d) obstrução tubular por cristais de ácido úrico e cilindros urinários de hemoglobina. Hemólise crônica pode também ser causa de IRC: exposição repetida do epitélio renal à hemoglobina leva a uma intensa e progressiva deposição de hemossiderina no túbulo contorcido proximal e a um subsequente dano tubular. Em adição, trombozes microvasculares recorrentes podem provocar necrose isquêmica do córtex renal, com perda subsequente da habilidade do rim de concentrar urina e diminuição do clearance de creatinina. IRC está também associada a microinfarto na medula, atrofia tubular e fibrose intersticial, é caracterizada por uma taxa de filtração glomerular (TFG) prejudicada. Para o manejo da lesão renal nos pacientes com HPN, é necessário um aumento da conscientização dos médicos responsáveis pelo tratamento, bem como uma estimativa precisa do estágio de injúria renal. IRA é considerada uma emergência na HPN; sua terapia de suporte envolve ressuscitação fluidica, cuidados gerais e, quando necessário, hemodiálise. Em casos de hemólise aguda, transfusões e administrações de corticosteroides são frequentemente necessárias. Para o manejo de episódios trombóticos agudos, recomenda-se tratamento com anticoagulantes e, em alguns casos, terapia trombolítica. Para a prevenção da IRC, hidratação e consultas frequentes com nefrologistas são essenciais. Quando a terapia de inibição do complemento não está disponível, deve-se focar em terapias de suporte, como suplementação de ferro e ácido fólico, transfusões periódicas e administração exógena de eritropoietina. **Conclusão:** As complicações renais da HPN são responsáveis por um aumento considerável da taxa de mortalidade dos pacientes, e devem ser investigadas e tratadas em todos, para melhorar sua sobrevida.

## 123 INCIDÊNCIA DE HEMOGLOBINAS ANORMAIS NA POPULAÇÃO DE GOIÁS

Silva PR, Quixabeira VBL, Souza J, Finholdt LP

Laboratório Núcleo de Análises Clínicas, Goiânia, GO, Brasil

**Introdução:** As hemoglobinopatias são alterações genéticas com ampla distribuição mundial, no Brasil, pelo alto grau de miscigenação da população. A incidência varia de acordo com a fixação regional dos principais grupos raciais colonizadores. A detecção de indivíduos portadores das formas imperceptíveis de hemoglobinopatias, os heterozigotos, é extremamente importante para a saúde pública. Além de representar fonte de novos heterozigotos, podem, através de casamentos entre portadores, originar indivíduos homozigotos e duplos heterozigotos. **Objetivo:** Averiguar a incidência de hemoglobinas anormais na população de Goiás. **Metodologia:** Foi feita a correlação da incidência de hemoglobinas anormais na população de Goiás atendida pelo Laboratório Núcleo de Análises Clínicas e sua manifestação durante a dosagem de hemoglobina glicada pela metodologia HPLC. Foram analisadas 15.624 amostras de pacientes entre 1 e 90 anos e de ambos os sexos, de agosto de 2018 a dezembro de 2018. **Resultados:** Observamos 256 amostras (1,63%) com hemoglobina variante S, 115 amostras (0,73%) com hemoglobina variante C, 10 amostras (0,064%) com hemoglobina variante D e 3 amostras (0,019%) com hemoglobina variante F. **Conclusão:** A importância deste estudo se faz pela detecção de indivíduos heterozigotos, a fim de esclarecer a comunidade em relação às alterações que têm; pode reduzir morbidade e mortalidade dos indivíduos com a forma grave da doença.

## 124 INFARTO ESPLÊNICO EM PACIENTE COM TRAÇO FALCIFORME APÓS SAUNA

Tavares PGB<sup>a</sup>, Silva PRR<sup>a</sup>, Sanches MDS<sup>a</sup>, Pacheco AVTMJ<sup>a</sup>, Persch GP<sup>a</sup>, Paula HI<sup>a</sup>, Batista ACC<sup>a</sup>, Souza JKF<sup>a</sup>, Ferreira FSB<sup>b</sup>, Xavier FD<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Sírio-Libanês, Unidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

**Objetivo:** Relatar o caso de infarto esplênico em paciente com traço falciforme após sauna, ressaltando essa atividade como possível fator de risco. **Material e métodos:** Revisão de prontuário e da literatura. **Resultados:** CLVJ, masculino, 40 anos, hipertenso. Sem histórico de trombose na família. Em maio de 2019, referiu episódio de dor intensa em hipocôndrio direito, apresentou à tomografia de tórax opacidades nodulares e em faixa que comprometiam difusamente o parênquima esplênico compatível com infarto esplênico, associado ainda a derrame pleural laminar à esquerda. Procurou hematologista para avaliação de possíveis trombofilias. O hemograma era normal. A pesquisa de fator V de Leiden, protrombina mutante, deficiência de proteínas C, S e antitrombina, mutação JAK-2V617F, anti-β2 glicoproteína I, IgG e IgM, anticoagulante lúpico, anticardiolipina IgG e IgM, FAN, fator reumatoide foi negativa. A eletroforese de hemoglobina demonstrou A 56% e S 38%. O pai era portador de traço falcêmico. **Discussão:** O portador de traço falciforme geralmente vive sem intercorrências. Situações extremas que determinem hipotermia, hipoxemia, acidose ou desidratação excessiva podem resultar em falcização. A falcização da HbS decorre de sua desoxigenação. Apesar de reversível, o constante processo pode causar danos irreversíveis na hemácia. Pode ser resultado do retardo na circulação da hemácia, de maneira que ela demore mais a voltar para a circulação pulmonar. Esse processo acontece mais comumente no baço devido a sua circulação característica, provocando repetidos infartos do órgão e sua consequente destruição. Previamente ao episódio de dor, o paciente em questão havia desempenhado exercícios físicos seguido de duas horas de sauna, situações que levam à desidratação e podem precipitar a falcização. Complicações como essas são extremamente raras, mas são reportadas em voos despressurizados, em soldados em treinamento exaustivo na selva e em grandes altitudes. Essa condição pode não apenas causar eventos esplênicos, mas também vaso-oclusões em outros órgãos. **Conclusão:** Os eventos de falcização no baço, como o descrito, são um dos tipos de complicação por vaso-oclusão. Em um paciente com traço falciforme, essa complicação é rara e a investigação de possíveis fatores agravantes se fez necessária para chegar à causa da complicação. Métodos e comportamentos preventivos são necessários para evitar novas crises. Atualmente, o paciente faz uso de ácido acetilsalicílico 100 mg/d.

## 125 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SECUNDÁRIA A ANEMIA APLÁSTICA: RELATO DE CASO

Souza DNGE, Moraes MRM, Fabbron GG, Cavalcante JPR, Spelta GDC, Yamamoto PM, Almeida JS, Takeda VME

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

**Introdução:** Anemia aplásica (AA) é um distúrbio hematopoético raro, imunomediado, associado a altas taxas de morbidade e mortalidade. O tratamento consiste em terapia imunossupressora (IST) e transplante de medula óssea (TMO) para pacientes elegíveis. **Objetivo:** Relatar caso de AA com evolução para leucemia mieloide aguda (LMA). **Relato de caso:** DSB, sexo masculino, 32 anos, com diagnóstico de AA moderada desde 2015. Após 4 anos de acompanhamento, evoluiu com pioria das citopenias. Feita nova biópsia de medula óssea que evidenciou hipocelularidade de todas as linhagens hematopoéticas, com 30% de tecido mieloide, sem sinais de infiltração neoplásica, fibrose ou hematófagocitose. Pesquisa para hemoglobinúria paroxística noturna e sorologias negativas, confirmou o diagnóstico de AA idiopática. Permaneceu internado de janeiro a março de 2019 por questões sociais e complicações infecciosas (pneumonia e tuberculose pleural). Iniciado IST com ciclosporina 12 mg/kg/dia e prednisona 2 mg/kg/dia em 09/04/19. Após 3 semanas, foram observados 45% de blastos em sangue periférico; foi suspensa IST. Coletado mielograma que demonstrou medula óssea hiperclular, substituída por 87% de células monocitoides, com predomínio de monoblastos e pró-monócitos. Imunofenotipagem com positividade para CD45, CD13, CD33, CD34, CD36 (32%), CD38, CD11b (27%), CD64, MPO, CD117, foi diagnosticada LMA secundária com linhagem monocítica. Citogenética sem crescimento, FLT3, CEBPA e NMP1 negativos. Iniciado tratamento quimioterápico com citarabina e idarubicina (protocolo 3+7). No D+3 pós-quimioterapia, apresentou choque séptico grave de foco pulmonar e evoluiu a óbito no D+5. **Discussão:** Pacientes com AA têm risco aumentado de desenvolver síndrome mielodisplásica (SMD) ou LMA. Esse risco é aumentado após tempo prolongado de doença e IST. Não se sabe ao certo se faz parte da história natural da AA ser uma doença pré-maligna ou se a doença secundária está relacionada à terapia em si. A incidência cumulativa de evolução para SMD/LMA varia de 5%-15% em pacientes com AA, num período de 5 a 11,3 anos. Essa complicação ocorre principalmente na faixa etária pediátrica. Estudos mostram maior incidência em pacientes com alteração citogenética específica (monossomia do cromossomo 7) e que fizeram uso de G-CSF em associação a imunossupressão. **Conclusão:** O presente relato descreve caso de paciente com AA e evolução para LMA, após 4 anos do diagnóstico. Devido à curta exposição ao IST, não podemos concluir se a terapia contribuiu para esse desfecho. Trata-se de uma complicação rara e de alta taxa de mortalidade. O sequenciamento genômico completo ao diagnóstico auxiliaria na detecção de mutações genéticas, preditoras de maior risco de progressão para LMA/SMD, como mutação nos genes ASXL1 e DNMT3A, além de orientar a terapia.

## 126 ONE-YEAR EFFICACY OF RAVULIZUMAB IN ADULT PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA NAIVE TO COMPLEMENT INHIBITORS

Gualandro SFM<sup>a</sup>, Schrezenmeier H<sup>b</sup>, Kulasekararaj A<sup>c</sup>, Mitchell L<sup>d</sup>, Fontbrune FS<sup>e</sup>, Devos T<sup>f</sup>, Okamoto S<sup>g</sup>, Wells R<sup>h</sup>, Rottinghaus S<sup>i</sup>, Liu P<sup>j</sup>, Ortiz S<sup>j</sup>, Lee JW<sup>j</sup>, Socie G<sup>k</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Institute of Transfusion Medicine, University of Ulm and Institute for Clinical Transfusion Medicine and Immunogenetics Ulm, German Red Cross Blood Transfusion Service and University Hospital Ulm, Ulm, Germany

<sup>c</sup> Department of Haematological Medicine, King's College Hospital, NIHR/Wellcome King's Clinical Research Facility, London, United Kingdom

<sup>d</sup> University Hospital Monklands, North Lanarkshire, Scotland

<sup>e</sup> Centre de Référence Aplasie Médullaire, Service d'Hématologie Greffe, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Paris, France

<sup>f</sup> Department of Hematology, University Hospitals Leuven and Laboratory of Experimental Transplantation, Department of Microbiology and Immunology, KU Leuven, Belgium

<sup>g</sup> Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>h</sup> Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canada

<sup>i</sup> Alexion Pharmaceuticals, Inc., New Haven, United States

<sup>j</sup> Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Seoul, Republic of Korea

<sup>k</sup> Hôpital Saint-Louis, Paris, France

**Background:** Ravulizumab, a novel C5 complement inhibitor, was approved by FDA, EMEA and Japan for treating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). A ph3 study in complement inhibitor-naive PNH patients (pts), qw8 ravulizumab was noninferior to qw2 eculizumab for all primary and key secondary endpoints after 26 wks. **Aims:** To characterize the durability of efficacy responses to ravulizumab through 52 wks and to evaluate the efficacy profile of ravulizumab after switching from eculizumab in adult PNH pts naive to eculizumab therapy (NCT02946463) **Methods:** This ph3, randomized, active-controlled, open-label study was conducted in 123 centers in 25 countries. Pts were randomized to receive eculizumab (n = 121) or ravulizumab (n = 125) for 26 wks, after which pts in the ravulizumab arm continued ravulizumab maintenance therapy (R-R arm), while pts in the eculizumab arm were then switched to ravulizumab (E-R arm). Results of the co-primary [lactate dehydrogenase normalization (LDH-N), transfusion avoidance] and key secondary endpoints [breakthrough hemolysis (BTH) and LDH levels] are provided descriptively. Plasma-free C5 levels were obtained through 52 wks. **Results:** In 0-26 wks, 74% of pts in the R-R arm avoided transfusion, compared to 77% avoiding transfusion in wks 27-52. More than 90% (n = 83) of pts who avoided transfusion during 0-26 wk period maintained this response through 52 wks, and 38% (n = 12) who required transfusion in the 0-26 wk period avoided it in wks 27-52. In the E-R arm, 66% (26 wks) vs 67% (52 wks) avoided transfusion; 87% (n = 69) who avoided transfusion for 26 wks maintained this response through 52 wks. Additionally, 28% (n = 11) who required transfusion during the 26 wks while on eculizumab avoided it through 52 wks once switched to ravulizumab. In the R-R arm, LDH-N occurred in 48% of pts (n = 60) at 26 wks and in 44% of pts (n = 54) at 52 wks. Similarly, in the E-R arm, at 26 wks, LDH-N was 42%, and was 40% at 52 wks. At the end of 26 wks, pts on ravulizumab had a 77% (SEM = 1.4) mean reduction in LDH from baseline and this was maintained through 52 wks (77%, SEM = 1.2). All pts (n = 119) in the ravulizumab treatment group continued to maintain free C5 < 0.5 mg/mL at all time points. The switch to ravulizumab showed improved free C5 control, and no patients had free C5 > 0.5 mg/mL. Of the 125 pts initially on ravulizumab, 5 pts (4%) had BTH in 0-26 wks vs 4 pts (3%) during wks 27-52. In the E-R arm, 13 pts (11%) experienced BTH during 0-26 wks vs 2 pts (2%) in wks 27-52 after the switch to ravulizumab. During wks 27-52, none of the BTH events in both arms were associated with free C5 > 0.5 mg/mL, the threshold associated with complete inhibition of hemolysis. These results demonstrate maintenance of complete free C5 control in pts receiving ravulizumab. Ravulizumab was well tolerated and the most common treatment-related adverse events decreased in frequency with increased treatment duration. **Discussion and Conclusions:** Ravulizumab demonstrated consistent and durable efficacy over 52 wks of treatment. Importantly, all pts who had suboptimal free C5 control receiving eculizumab achieved complete free C5 inhibition after the switch to ravulizumab. Complete suppression of free C5 level was associated with a decreased incidence of BTH.

## 127 PERFIL MICROBIOLÓGICO DE EVENTOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EM PACIENTES COM ANEMIA APLÁSTICA

Paula MCO, Ferreira AA, Grunewald STF

Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

**Introdução:** A anemia aplásica (AA) é caracterizada pela hipocelularidade grave da medula óssea que leva à pancitopenia. Sua patogenia é relacionada à destruição imunomediada de células-tronco hematopoéticas pelos linfócitos T. Infecções associadas à neutropenia são uma das principais causas de morbimortalidade nesses pacientes. Conhecer os agentes etiológicos relacionados a neutropenia febril (NF) é de fundamental importância para se instituir um tratamento empírico efetivo. **Objetivo:** Identificar o perfil microbiológico de pacientes com AA, admitidos no Hospital Universitário de Juiz de Fora (HU-UFJF) com eventos de NF. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo em que foram incluídos os eventos de NF (temperatura axilar > 38°C e contagem de neutrófilos < 500/mm<sup>3</sup>) em pacientes com AA grave admitidos no HU-UFJF de janeiro/2016 a julho/2019. A coleta de dados ocorreu por meio de revisão de prontuários clínicos informatizados. **Resultados:** Vinte pacientes com AA, de 3 a 71 anos, foram acompanhados por um período

do mediano de 9 meses (variação: 1-42). Houve 76 eventos de NF e a mortalidade foi 9,2%. O número de episódios de NF por paciente variou de 1 a 13. Das 129 hemoculturas coletadas, 28 (21,7%) resultaram positivas. Os microrganismos isolados foram *Staphylococcus coagulase negativa* (8), *E. coli* (5), *Serratia sp.* (4), *Klebsiella sp.* (4), *S. aureus* (3), *Candida sp.* (3), *Pseudomonas sp.* (2) e *Streptococcus alfa hemolítico* (1). A positividade de culturas de pontas de cateteres intravenosos foi 47%; foram isolados *S. aureus*, *C. tropicalis*, *Klebsiella sp.*, *A. baumannii*, *Burkholderia sp.*, *Serratia sp.* e *E. cloacae*. Oito de 71 uroculturas foram positivas, evidenciaram *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *E. cloacae* e *Streptococcus sp.* Destaca-se a presença de enterobactérias resistentes a carbapenêmicos e/ou produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) e *Acinetobacter sp.* resistente a carbapenêmicos. Culturas de material cirúrgico identificaram *Candida sp.* no palato duro de um paciente e *Aspergillus sp.* em concha nasal de outro. Trinta eventos de NF foram tratados com monoterapia com sucesso; usou-se principalmente cefepime (18) ou vancomicina (4). Em 23 episódios (30,2%) foram usados antifúngicos. Todos os eventos em que fungos foram isolados em alguma cultura culminaram em óbito. **Discussão:** As infecções representam uma complicação grave em pacientes neutropênicos. Neste estudo objetivou-se identificar o perfil microbiológico de eventos de NF em pacientes com AA. Entre os microrganismos identificados em hemoculturas, uroculturas e culturas de ponta de cateter, houve maior prevalência de bactérias Gram negativas. A monoterapia, feita em sua maioria com cefepime, mostrou-se assertiva em menos da metade dos casos, indicando que a emergência de microrganismos multirresistentes deve sempre ser lembrada. Fungos, isolados em menor frequência que bactérias nessa população, quando positivos em culturas, determinaram letalidade de 100%. **Conclusão:** Conhecer o perfil microbiológico associado às complicações infecciosas em portadores de AA é imprescindível para traçar estratégias de uso de antimicrobianos de maneira racional. O uso de antimicrobianos com ampla cobertura para Gram negativos é indicado e deve-se considerar o uso de antifúngicos de forma empírica sempre que a possibilidade de infecção fúngica for aventada.

### 128 PREVALÊNCIA DA ALFA TALASSEMIA – DELEÇÕES -3.7KB E -4.2KB – EM INDIVÍDUOS DE CIDADES DA REGIÃO METROPOLITANA DE MANAUS/AM

Anselmo FC<sup>a,b</sup>, G AGS<sup>a,b</sup>, Ferreira CA<sup>b</sup>, Sobrinha FMV<sup>b</sup>, Castro ACS<sup>b</sup>, Ferreira NS<sup>a</sup>, Ferreira ACD<sup>b</sup>, Gonçalves MS<sup>c</sup>, Brito RO<sup>b</sup>, Neto JPM<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

<sup>c</sup> Instituto Gonçalo Moniz (IGM), FIOCRUZ, Salvador, BA, Brasil

**Introdução:** A talassemia alfa (TA) é caracterizada como uma alteração genética com deleções que afetam os genes reguladores alfa ( $\alpha$ ) e promovem desequilíbrio no conteúdo quantitativo das globinas. A deleção  $-\alpha^{3.7kb}$  é a mais frequente mundialmente. No Brasil, sua prevalência ocorre entre 5% e 35%, mais predominante em negros. **Objetivo:** Caracterizar a TA, compreendendo as deleções  $-\alpha^{3.7kb}$  e  $-\alpha^{4.2kb}$ , em indivíduos da região metropolitana de Manaus (AM), entre 2014 e 2017. **Material e métodos:** Foram coletadas amostras de sangue de indivíduos com mais de 18 anos, de ambos os sexos, de hospitais e centros de saúde das cidades participantes. Foram coletadas 1.809 amostras e estratificadas por localidade, 356 (19,7%) de Manaus, 232 (12,8%) de Iranduba, 287 (15,9%) de Manacapuru, 370 (20,5%) de Presidente Figueiredo, 301 (16,6%) de Itacoatiara e 263 (14,5%) de Coari; 760 (42%) foram do sexo masculino e 1.049 do feminino (58%). A idade média entre os homens foi de 35,3  $\pm$  14,78 anos, e 36,7  $\pm$  14,95 para as mulheres. A caracterização molecular para a deleção  $-\alpha^{3.7kb}$  foi feita por PCR-ASO, enquanto para a deleção  $-\alpha^{4.2kb}$ , por Multiplex-PCR. **Resultados:** A deleção de  $-\alpha^{3.7kb}$  foi identificada em 143 indivíduos (7,9%) e, entre esses, 6% foram determinados como heterozigotos e 1,9% como homozigotos. Nessas amostras, a deleção  $-\alpha^{4.2kb}$  não foi encontrada. As associações analisadas entre os genótipos  $\alpha$ -talassêmicos foram estatisticamente significantes entre todos os parâmetros hematimétricos avaliados (< 0,001), independentemente das cidades, exceto nas análises séricas de ferritina sérica e ferro. **Discussão:** Os dados obtidos neste trabalho corroboram estudos prévios, ressaltando o predomínio na redução dos valores de MCV e MCH, especialmente quando associados à presença da

TA. A prevalência de 7,9% de portadores da talassemia alfa consolida a frequência demonstrada em outros estudos brasileiros e demonstra a importância e relevância do diagnóstico de anemia genética também na região amazônica. **Conclusão:** Ressalta-se a importância do teste para diagnóstico diferencial, especialmente entre anemia ferropriva, para caracterizar corretamente os indivíduos microcíticos. É válido destacar que este é o primeiro estudo a demonstrar a frequência da TA na região metropolitana de Manaus.

### 129 PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME NA REGIÃO DE FEIRA DE SANTANA-BA

Oliveira BB<sup>a</sup>, Guimarães CO<sup>a</sup>, Nunes IV<sup>a</sup>, Santos PNP<sup>a</sup>, Pires CM<sup>b</sup>, Santos JS<sup>a</sup>, Tiraboschi TLN<sup>c</sup>, Moura MS<sup>a</sup>, Ribeiro APMR<sup>a</sup>, Júnior JB<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

<sup>b</sup> Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), Salvador, BA, Brasil

<sup>c</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

**Objetivo:** Avaliar a prevalência da deficiência de vitamina B12 nos pacientes com doença falciforme (DF), caracterizar e correlacionar o valor sérico da vitamina B12 com aspectos antropométricos e sociodemográficos. **Material e métodos:** Estudo transversal observacional (estudo de prevalência) em que foram avaliados pacientes pediátricos com DF acompanhados em Centro de referência em DF em Feira de Santana-BA. Os indivíduos foram informados de forma verbal e individual a respeito do estudo, com a leitura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para os pais/responsáveis e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) para as crianças. As coletas de sangue foram feitas com jejum de 8 horas, de 7 às 9 horas. A avaliação laboratorial da vitamina B12 plasmática foi feita através da técnica de quimioluminescência; foram considerados normais os valores homem 81,0 a 488,0 pg/mL e mulher 111,0 a 522,0 pg/mL. **Resultados:** A amostra avaliada corresponde a 93 crianças e adolescentes com média de 8,24  $\pm$  4,16 anos e discreta prevalência de meninas. Os valores séricos da vitamina B12 foram de 385,4  $\pm$  197. Deficiência de vitamina B12 não foi observada. **Discussão:** Nosso estudo contraria algumas séries de literatura nas quais essa deficiência foi relativamente prevalente em sujeitos com DF. Tais achados decorreram da presença de adultos nessas séries, diferentemente da nossa advinda da população pediátrica. O motivo para tal variação com a idade ainda é incerto, mas vislumbramos duas possíveis explicações para o ocorrido. Acredita-se que decorra de uma alteração dos níveis das transcobalaminas (TC), particularmente da transcobalamina 2, com papel relevante na absorção da vitamina B12, agravada na população de adultos com DF mas preservada na faixa etária pediátrica, acrescida da produção reduzida de fator intrínseco das células gástricas decorrente de fenômenos vaso-oclusivos no trato digestório cujo efeito cumulativo acentua essa deficiência. **Conclusão:** A doença falciforme é uma hemoglobinopatia que apresenta repercussões sistêmicas, entre outras a predisposição à deficiência de micronutrientes, como a vitamina B12. O déficit dessa vitamina não foi observado na população pediátrica. Vislumbramos que alterações do metabolismo da transcobalaminas e relacionadas a menor produção do fator intrínseco estejam relacionados a tal deficiência na população adulta.

### 130 RED BLOOD CELL ADHESION TO ENDOTHELIAL COLONY-FORMING CELLS (ECFCs) IN SICKLE CELL ANEMIA

Ospina-Prieto S<sup>a,b</sup>, Guanaes JOF<sup>a,b</sup>, Leonardo FC<sup>a</sup>, Costa FF<sup>a,b</sup>, Ozelo MC<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> INCT do Sangue Hemocentro, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

**Background:** Endothelial colony-forming cells (ECFCs) are an important source of autologous endothelial cells to study their implication in the pathophysiology of diseases with the risk of vaso-occlusive events. Currently, our research group began to elucidate the ECFCs' mechanisms that contribute to the complex clinical vascular manifestations in sickle cell anemia (SCA). This disease is

associated with increased RBC adhesion to quiescent endothelium, but the expression of major endothelial adhesion molecules and the impact on activated endothelium is not clear. **Aims:** In this study, we characterized the adhesive properties of ECFCs from patients with SCA to red blood cell (RBC) in static and flow conditions, in comparison to ECFCs from healthy individuals (CTR). **Methods:** ECFCs were obtained through the isolation and culture of human peripheral blood mononuclear cells. ECFCs were isolated from 8 patients with SCA under regular transfusion and 10 CTR. Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were used as an additional control. The methods used to quantify, characterize, culture, and evaluate ECFCs were based on the standardization proposed by the Subcommittee on Standardization (SSC) of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH). Flow cytometry of ECFCs indicated that all cells were highly positive for endothelial cell markers CD31, CD144, CD146 and KDR and negative for CD45 (leukocyte antigens) and CD133 (endothelial progenitor cell marker). RBCs from SCA patients and healthy individuals were obtained after centrifugation of whole blood. The cellular adhesion was calculated by static adhesion and flow adhesion assay through the microcapillary of the Vena8 Endothelial+™ biochip. The expression of major endothelial adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, E and P-selectin) was evaluated after incubation of ECFCs with RBCs in the presence or absence of two different stimuli (TNF- $\alpha$  and Heme) and analyzed by flow cytometry. **Results:** In total, 23 ECFCs colonies were established, 10 SCA colonies (isolated from 8 patients), and 13 CTR colonies (isolated from 10 individuals). In static adhesion, we observed a higher percentage of adhered RBCs to ECFCs isolated from patients with SCA (14.0%) without TNF- stimulus, when compared to ECFCs from CTR (8.4%,  $p < 0.04$ ) and HUVEC (9.4%,  $p < 0.05$ ). Despite these increased adhesive properties, ECFCs-SCA did not demonstrate similar behavior in flow adhesion assay. We did not find increased adhesion of RBCs to ECFCs-SCA. No significant differences were detected in the expression of adhesion molecules in ECFCs-SCA in the presence or absence of the inflammatory stimuli with TNF- after co-culture with RBC. However, high expression of endothelial adhesion molecules was observed from heme-activated human endothelial cells. **Conclusions:** ECFCs do provide access to patient vascular endothelium and enable us to validate the use of these cells as an investigative model. Our findings reveal distinct behavior between the static adhesion and the endothelialized microfluidic platform. Despite the critical role of vascular adhesion in SCA, the flow adhesion process has been limited due to the difficulty of mimicking dynamic flow conditions *in vitro*.

### 131 SÉRIE DE CASOS DE PACIENTES PORTADORES DE APLASIA PURA DE SÉRIE VERMELHA ADQUIRIDA

Pereira GC, Silva BGPP, Catto LFB, Clé DV, Calado R

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

**Introdução:** A aplasia pura de série vermelha (APSV) é uma doença rara, com poucos dados disponíveis no Brasil para orientar decisões clínicas a respeito do tratamento e seguimento desses pacientes. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de uma série de 10 casos de APSV em um único centro de referência, de 2008 a 2018, com diagnóstico baseado em anemia normocítica isolada, reticulocitopenia grave e medula óssea normocelular com redução acentuada de precursores eritroides. **Objetivos:** 1) Avaliar a taxa de resposta ao tratamento de primeira linha. 2) Avaliar a sobrevida global e a taxa de resposta ao tratamento de segunda linha. **Resultados:** A incidência de APSV neste centro foi de 1 caso/ano (0-3). A população analisada era constituída por 5 homens e 5 mulheres e a mediana ao diagnóstico foi 61 anos (22-85), com a maioria distribuída na 2ª (30%) ou 6ª (40%) década de vida. A principal comorbidade identificada foi doença renal crônica (30%) com exposição prévia à eritropoetina recombinante humana. A mediana de tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi 12 meses (3-23). Ao diagnóstico, a mediana do valor de hemoglobina foi 5,1 g/dL (4,1-9,6) e a mediana de contagem de reticulócitos, 6.000/mm<sup>3</sup> (2.000-22.000). O menor valor mediano de hemoglobina antes do tratamento foi 4,1 g/dL (3,1-8,4) e todos os pacientes necessitaram de suporte transfusional, o que levou a sobrecarga de ferro em 100% dos casos, com mediana do valor máximo de ferritina 2.329 ng/mL (957-7.500). Todos os casos tiveram indicação de tratamento e foram sub-

metidos a imunossupressão com prednisona + ciclosporina A (CsA) – 9 pacientes (90%); ou monoterapia com ciclofosfamida (CYC) – um paciente (10%). A taxa de resposta completa ao uso de prednisona + CsA em primeira linha foi 66%, com mediana de tempo até hemoglobina > 10 g/dL e independência transfusional de 53 dias (20-104). Não houve resposta ao uso de CYC em primeira linha. Nenhum paciente apresentou intolerância ou efeito adverso grave. Entretanto, no subgrupo de 6 pacientes que atingiram resposta completa, 4 (66%) recaíram, com duração mediana de resposta de 110 dias (71-329). Metade dessas recaídas ocorreu durante a retirada do corticosteroide, com dose média de 3,75 mg/dia (2,5-5); e metade durante a retirada da CsA, com dose média de 187 mg/dia (75-400 mg/dia). Somente 2 dos 6 pacientes que alcançaram resposta completa (33%) permaneceram em remissão após um ano e conseguiram suspender a imunossupressão. Todos os pacientes recaídos ou refratários foram submetidos à terapia de segunda linha com prednisona + CsA em 2/4 (50%) ou prednisona + CYC em 2/4 (50%) pacientes, com taxa de resposta completa ao 2º tratamento de 75% e mediana de tempo até resposta completa de 21 dias (16-148). Entre os pacientes que responderam ao segundo tratamento, 4/5 (80%) mantiveram remissão completa por período > 1 ano. Ocorreram três óbitos no período de análise devido a complicações infecciosas, e a sobrevida global foi 70% em 10 anos. **Discussão:** A resposta global ao uso de prednisona e CsA, em primeira e segunda linha, foi de 80%, superior ao tratamento alternativo baseado em ciclofosfamida. **Conclusão:** A APSV é uma doença autoimune que apresenta boa resposta à imunossupressão e pode exigir tempo prolongado de tratamento, com redução gradual de dose, para evitar recaídas precoces.

### 133 TRANSPLANTE HEPÁTICO PARA PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

Neto JAS<sup>a</sup>, Junior VRS<sup>a,b</sup>, Costa MFH<sup>a,b</sup>, Correia CWB<sup>a,b</sup>, Vanderlei AM<sup>a</sup>, Domingues ALC<sup>b</sup>, Lima GMT<sup>b</sup>, Vieira JO<sup>a,b</sup>, Oliveira IM<sup>b</sup>, Correia MCB<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Liga Acadêmica de Hematologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

**Introdução:** A porfiria é um conjunto de doenças hematológicas causadas por produção excessiva da proteína porfirina, devido a deficiências enzimáticas responsáveis pela produção do grupamento heme, constituinte da hemoglobina. As porfirias podem ser classificadas em hereditária, adquirida, aguda e cutânea. **Objetivo:** Relatar um caso de uma paciente com 18 anos que fez transplante hepático, uma vez que não houve resposta ao uso de hemearginato. **Método:** Revisão de literatura nas bases de dados e do prontuário da paciente. **Descrição do caso:** Paciente do sexo feminino, 18 anos, da região Nordeste do Brasil, diagnosticada com porfiria e tratada com infusão de glicose e hematina, após longos anos de episódios sintomatológicos de dores abdominais agudas com vômito, fraquezas motoras simétricas, sensação de queimação em ambos braços e pernas, comportamento irracional, repetidas admissões em unidades de emergência de muitos hospitais de referência. Seu primeiro episódio de dor intensa abdominal ocorreu aos 12 anos e precedeu a sua menarca. Após investigações clínicas, sem outros diagnósticos feitos, por volta dos 16 anos, suspeitou-se de porfiria intermitente aguda e foi confirmada com teste de urina dos níveis de porfobilinogênio e análise genética. Após um ano de tratamento com hematina, a medicação passou a não surtir efeito, voltou-se ao quadro grave e agudo. Devido ao risco de fatalidade no curso da doença, foi orientado o transplante de fígado, o qual a paciente fez no primeiro semestre de 2019 em um hospital universitário do Nordeste brasileiro. A paciente vive com rotina de cuidados médicos e suporte da família, mas está clinicamente estável após transplante e continua a ser acompanhada pela hematologia e equipe multiprofissional do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. **Discussão e conclusão:** A forma aguda tem destaque devido a repercussões ao sistema nervoso e por ser fatal. Essa forma aguda é relacionada à paciente deste relato. O tratamento consiste em rapidamente intervir nos sintomas e em prevenir possíveis complicações. A hospitalização é necessária em casos graves, com uso de analgésicos para dor, tratamento imediato de infecções ou de outras condições subjacentes que possam estar causando os sintomas, aplicação de glicose intravenosa ou por via oral a fim de manter a ingestão adequada de carboidra-

tos, uso de fluidos intravenosos para combater a desidratação e tratamento farmacológica com Normosang (Hematina). Contudo, devido ao esgotamento nas ferramentas de tratamento e o medicamentoso não estar mais efetivo, o aconselhado em casos de paciente grave é o transplante de fígado, que reduziria a excreção de precursores de porfirina e melhoraria a qualidade de vida.

## LEUCÓCITOS, INFLAMAÇÃO, INFECÇÃO E IMUNOLOGIA

### 134 AGRANULOCITOSE INDUZIDA POR ISOTRETINOÍNA: RELATO DE CASO

Pignaton LV, Donadel CD, Monteiro CMLB, Andrade MLL, Terra POC, Tomazini V, Fichera RHL, Catto LFB, Clé DV, Calado R

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

**Introdução:** Agranulocitose é definida como uma neutropenia grave, com número de neutrófilos abaixo de 500, sem alteração de série vermelha ou megacariocítica. É uma condição rara, com incidência de 1-5 casos/milhão/ano, habitualmente associada ao uso de uma droga. **Objetivo:** Relatar um caso de agranulocitose induzida por isotretinoína. **Caso clínico:** Homem, 17 anos, admitido no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto com quadro de febre, odinofagia e tosse produtiva. Tinha diagnóstico prévio de acne vulgar, para o qual iniciara tratamento com isotretinoína havia 2 meses, com suspensão da medicação poucos dias antes da internação. Hemogramas prévios, feitos antes e após um mês da introdução de isotretinoína, eram normais. Ao exame físico, foi observada hiperemia amigdaliana e exsudato purulento, sem outros achados. Em exames complementares, apresentava hemograma com agranulocitose, anemia normocítica e normocromica e trombocitose. Miелоgrama evidenciava hipocelularidade de série granulocítica com atraso de maturação em blastos. Biópsia de medula óssea também corroborava a hipótese de agranulocitose, apresentava hipocelularidade à custa de hipoplasia/aplasia da série granulocítica, com hiperclularidade relativa das séries eritroide e megacariocítica. Além disso, demais exames descartaram causas carenciais e infecciosas. Foram iniciados fator estimulante de colônia de granulócitos (G-CSF), antimicrobiano e antifúngico de amplo espectro, devido a quadro de neutropenia febril de foco pulmonar com achado de *Aspergillus* sp. em lavado broncoalveolar. Diante de pioria clínica após 12 dias de tratamento, foi feito novo mielograma, que evidenciou hipocelularidade de série granulocítica com atraso de maturação em promielócitos. Optou-se então pela transfusão de granulócitos, que foi feita por três dias consecutivos. Após 15 dias de início do quadro, paciente evoluiu com recuperação neutrofilica mantida e melhoria clínica. **Discussão:** Deve-se suspeitar do diagnóstico de agranulocitose induzida por medicamento em pacientes que desenvolvem neutropenia após início de medicação suspeita. Muitas drogas podem resultar em neutropenia, metimazol, sulfassalazina e sulfametoxazol-trimetropima são responsáveis por 42% dos casos. Agentes psicotrópicos e anticonvulsivantes, como a clozapina e a olanzapina, são outras importantes causas. A isotretinoína, por sua vez, raramente leva à agranulocitose, com poucos relatos na literatura que demonstram tal associação. A patogênese dessa condição pode ser imunomediada ou por toxicidade medular, a depender do fármaco envolvido. As manifestações clínicas mais comuns são febre, úlceras orais e inflamação gengival. Deve ser feito diagnóstico diferencial com outras causas de neutropenia adquirida, como infecções ou carências nutricionais. A avaliação medular cursa com hipoplasia/aplasia de série granulocítica associada a eritropoese e megacariocitopoese normais. O tratamento consiste na suspensão do agente causador e no manejo de quadros infecciosos com antibioticoterapia e G-CSF. **Conclusão:** A agranulocitose é uma complicação rara do tratamento com isotretinoína, porém é potencialmente grave, com risco de evolução desfavorável. O tratamento de suporte com GCSF e antibioticoterapia deve ser feito até resolução da neutropenia e do quadro infeccioso.

### 135 AVALIAÇÃO DA VARIAÇÃO CIRCADIANA DE NEUTRÓFILOS EM INDIVÍDUOS DE FENÓTIPO ERITROCITÁRIO DUFFY NEGATIVO E SUA APLICAÇÃO NO DIAGNÓSTICO DE NEUTROPENIA CONSTITUCIONAL BENIGNA

Filho JTDS<sup>a,b</sup>, Bernardo TT<sup>a</sup>, Borges CF<sup>a</sup>, Lopes AVV<sup>a</sup>, Britto RMC<sup>a</sup>, Ribeiro CC<sup>a</sup>, Souza TL<sup>a,c</sup>, Medina-Acosta E<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Fluminense (IFF), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

<sup>c</sup> Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

**Introdução:** A neutropenia constitucional benigna (NCB) apresenta-se como uma neutropenia crônica assintomática em pacientes sem histórico de infecções de repetição com contagem de neutrófilos inferior a 1.500/ $\mu$ L e relacionada ao polimorfismo do gene DARC, determinante da expressão do fenótipo Duffy negativo (DN). Apesar de ser uma condição assintomática, muitos pacientes são submetidos a avaliações desnecessárias e excessivas, o que aumenta os custos com assistência médica. **Objetivos:** Determinar a ocorrência de um maior incremento de neutrófilos circulantes entre os períodos da manhã e da tarde em indivíduos DN, comparados com os indivíduos Duffy positivos (DP). Dessa forma, espera-se avaliar a eficácia do hemograma feito no período da tarde como uma ferramenta de investigação e avaliação da reserva fisiológica de neutrófilos. **Métodos:** Estudo observacional, prospectivo, caso-controle, envolveu indivíduos saudáveis, doadores de sangue, previamente identificados como DN e DP, submetidos a hemograma de manhã e à tarde. A genotipagem do polimorfismo rs2814778 foi feita por minissequenciamento de único nucleotídeo, a fim de determinar a presença em homozigose da variante C, característico do DN. **Resultados:** Foram avaliados 20 doadores de sangue, 10 com fenótipo DN e 10 DP. A presença em homozigose do alelo rs2814778-C foi confirmada em 7 dos 10 indivíduos DN. Detectou-se uma diferença significativa entre as contagens de neutrófilos entre coletas da manhã e da tarde em indivíduos com DN (1.895 vs. 2.495, aumento mediano de 605 neutrófilos/ $\mu$ L,  $p = 0,013$ ), mas não nos DP (3.630 vs. 3.665, aumento mediano de 305 neutrófilos/ $\mu$ L,  $p = 0,386$ ). O aumento proporcional de neutrófilos circulantes no hemograma no período da tarde foi significativamente maior entre os indivíduos DN em comparação com DP (36% vs. 7%,  $p = 0,023$ ). No grupo DN, 30% apresentavam NCB no hemograma de rotina. Ao repetir no período da tarde, a prevalência de NCB reduziu para 10%. Nenhum caso de NCB foi detectado entre os DP. **Conclusão:** Identificamos que os indivíduos DN têm menor contagem basal de neutrófilos, maior prevalência de NCB e um maior incremento da contagem de neutrófilos no hemograma feito no período da tarde. A avaliação da variação circadiana de neutrófilos permitiu que muitos indivíduos DN com critérios de NCB fossem excluídos do limiar de neutropenia. Trata-se de um modo simples e factível de avaliar a reserva de neutrófilos em indivíduos DN.

### 136 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE ATIVAÇÃO E EXAUSTÃO EM LINFÓCITOS T DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS PRECURSORAS B

Andrade CO<sup>a</sup>, Noronha EP<sup>a</sup>, Gonçalves BAA<sup>a</sup>, Souza TML<sup>b</sup>, Mendes-Da DA<sup>b</sup>, Pombo-De MDS<sup>a</sup>, Terra-Granado E<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Programa de Hematologia-Oncologia-Pediátrico, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

**Introdução:** O sistema imunológico tem papel importante na eliminação dos clones leucêmicos, como já foi demonstrado na literatura. Entretanto, os tumores exercem efeitos supressivos sobre o sistema imune, com a indução da expressão de moléculas imunossupressoras como PD-L1. Esse processo induz a exaustão celular nos linfócitos T (LT), caracterizada pela expressão de moléculas coinibitórias como CTLA-4 e CD279 (PD-1) e pela perda da função efetora. **Objetivo:** Avaliar em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B (LLAcPB) a presença de exaustão através da avaliação de PD-1 em LT CD4+ e CD8+ e definir a distribuição de diferentes populações de LT de acordo com seu perfil de ativação. **Material e métodos:** Foram avaliadas amostras de medula óssea de 18 pacientes diagnosticados com LLAcPB, recebidas pelo Programa de

Hematologia-Oncologia-Pediátrico (PHOP). Para análise da expressão de antígenos de membrana dos LT, usou-se o painel de anticorpos monoclonais: CD4-FITC, CD8-FITC, CD3-PE, CD8-PE, CD3 PerCPCy5.5, CD45RA PE-Cy7, CD279 PerCPCy5.5, CD4 PerCPCy5.5, CD3-APC e CD28 APC-H7. Foram adquiridos 1.000.000 de eventos em citômetro de fluxo FACSCanto II e os dados foram analisados no software Infinicyt. As porcentagens descritas representam a mediana dos pacientes analisados. **Resultados:** A análise do perfil de ativação nos LT CD4+ apresentou os seguintes resultados: Naive (CD45RA+CD28+) com 40,6%, memória recente (EM) (CD45RA-CD28+) com 38,4%, memória tardia (LM) (CD45RA-CD28-) com 5,6% e as LT de memória reexpressando CD45RA (TEMRA) (CD45RA+CD28-) representaram 5,6%. Já em LT CD8+ as populações apresentaram as seguintes porcentagens: Naive com 47,4%, EM com 15,5%, LM com 11% e as TEMRA com 21,8%. O processo de exaustão foi avaliado com a expressão de PD-1 em LT CD4+ e CD8+. Os LT CD4+ apresentaram 33,1% de expressão. Em LT CD8+ os pacientes apresentaram 50,4% expressão de PD-1. **Discussão:** Observamos diferenças no perfil de ativação nos LT dos pacientes em relação à literatura. Em LT CD4+ há uma alteração entre as populações de memória, com aumento de EM e uma diminuição das TEMRA. Já nos LT CD8+ há uma diminuição nas Naive, com aumento nas EM e LM, mas não nas TEMRA, que são células mais diferenciadas. Esse dado sugere que os pacientes foram expostos a mais desafios, como infecções, além da própria leucemia. Por outro lado, a maior expressão de PD-1 nos LT dos pacientes indica que parte dessas células já está em processo de exaustão, não são capazes de responder de forma eficiente a antígenos. Essas populações serão correlacionadas com a resposta ao tratamento e a presença de DRM no D78 nas próximas etapas deste trabalho. **Conclusão:** Nossos dados sugerem alterações no perfil de ativação nos LT CD4+ e CD8+ dos pacientes pediátricos LLAcPb, além de um aumento na presença de LT em exaustão (PD-1+).

### 137 CITOPENIAS AUTOIMUNES SECUNDÁRIAS A IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL

Olcese APD, Carreiro VP, Arce IL, Vicari P, Sthel VM, Vargas APML, Nogueira DS, Figueiredo VLP

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

**Introdução:** A imunodeficiência comum variável (IDCV) é a deficiência sintomática de anticorpos primários mais frequente na idade adulta e ocorre tipicamente entre a segunda e quarta décadas de vida. A doença caracteriza-se pela redução acentuada dos níveis séricos imunoglobulinas e pelo comprometimento da produção de anticorpos em resposta a patógenos e vacinas devido a um defeito intrínseco do desenvolvimento de células B. As citopenias autoimunes (CA) podem ser a primeira evidência de desregulação imune, precedem a ocorrência de infecções recorrentes e até de hipogamaglobulinemia. **Objetivo:** Relatar o caso de paciente com IDCV com apresentação de citopenias graves e recorrentes. **Relato de caso:** Mulher, 54 anos, previamente hígida com história de internação em UTI 26 dias por quadro de choque séptico de foco cutâneo com abscesso em coxa direita. Exames na admissão HB 8,2 g/dL, HT 26,7%, VCM 67,3 fl, leucócitos 1.690 mil/mm<sup>3</sup> (neutrófilos 700 mil/mm<sup>3</sup>), plaquetas 30.000, IGA 377 mg/dL, IGM 36 mg/dL, IGG 1.407 mg/dL, IGE 234 mg/dL, PCR 14,51 mg/dL, DHL 216 UI, pesquisa de anticorpo eritrocitário, provas de hemólise, FAN e FR negativos. Mielograma: hipocelularidade na série megacariocítica e granulocítica. Imunofenotipagem (IFT) sem fenótipo anômalo. IFT HPN: negativa. BMO 80% de tecido hemopoético hiperplasmático com maturação preservada e alterações displásicas. Pancitopenia sintomática sem incremento após transfusão de plaquetas. O histórico familiar positivo para IDCV, associado ao resultado dos exames, corroborou a HD de IDCV e a conduta adotada inicialmente. Imunoglobulina 40 g/dia e metilprednisolona, seguida de manutenção com imunoglobulina 30 g/mês. Após 10 meses recorre e apresenta plaquetopenia grave (4.000) com manifestações hemorrágicas. Feitos pulsoterapia e rituximabe 375 mg/m<sup>2</sup> dose semanal por 4 semanas com resposta satisfatória, mantida por 12 meses. Evoluiu com plaquetopenia grave e neutropenia febril, abscesso hemorroidário, tratada com pulsoterapia seguida de manutenção com prednisona 1 mg/kg associada a cicofosfamida 100 mg/dia, apresentou resposta satisfatória (Hb 13,6 g/dL leucócitos 3.590 mil/mm<sup>3</sup>, neutrófilos 262 mil/mm<sup>3</sup>, plaquetas 91.000) **Discussão:** A trombocitopenia imune é a citopenia mais comum na

IDCV com uma prevalência de 7% a 14%, enquanto a anemia hemolítica autoimune (AIIHA) é de 4% a 7% e a neutropenia autoimune rara é de 1%. Embora a patogênese da citopenia autoimune na IDCV não seja completamente compreendida, vários mecanismos têm sido propostos: a redução de células T reguladoras (Treg). As manifestações clínicas da IDCV incluem infecções, doenças inflamatórias e autoimunes e neoplasias malignas. Graças à terapia de reposição de imunoglobulina polivalente para tratar e prevenir infecções recorrentes, a linfoproliferação clonal e as neoplasias tornaram-se a principal causa de morbidade e mortalidade em pacientes com IDCV. **Conclusão:** A heterogeneidade do quadro clínico da IDCV pode provocar um atraso diagnóstico significativo que afeta tanto o resultado em longo prazo quanto a qualidade de vida dos pacientes. O manejo do caso é desafiador, muitas vezes exige várias linhas de tratamento e imunossupressão.

### 138 DEFICIÊNCIA DE MHC CLASSE II – RELATO DE CASO: DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

Barreto TMM<sup>a</sup>, Oliveira JCS<sup>a</sup>, Araújo TMCES<sup>a</sup>, Santos HHM<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

<sup>b</sup> Instituto de Ciências da Saúde, Salvador, BA, Brasil

**Introdução:** A deficiência de complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II é uma imunodeficiência primária (IDP) rara, com menos de 200 casos publicados no mundo, nenhum deles no Brasil. **Objetivo:** Descrever um caso de deficiência de MHC detectada durante investigação diagnóstica de lactente com febre persistente, diarreia crônica e anemia grave. **Relato de caso:** JMMS, um ano, masculino, natural de Igaporã-BA, filho de pais consanguíneos. Em maio/19 iniciou quadro de febre e diarreia sem sangue. Durante internamento na cidade de origem evoluiu com persistência dos sintomas e surgimento de artralgia e lesões cutâneas eritematosas disseminadas. Apresentou anemia com necessidade transfusional e fez uso de antibiótico empírico sem melhoria. Após um mês, foi admitido em hospital universitário em regular estado geral, fâcias de dor, irritado, desnutrido e inapetente. Mantinha diarreia, febre, artralgia com limitação na extensão de quadris e joelhos, moniliase oral e lesões maculopapulares eritematosas difusas. Afastada doença linfoproliferativa por mielograma. Imunofenotipagem evidenciou ausência da expressão de HLA-DR em todas as células que deveriam expressar o antígeno, sugeriu deficiência de MHC classe II. Devido à presença de neutropenia e manutenção de febre, fez tratamento com antibióticos de amplo espectro: cefepime, vancomicina, meropenem e anfotericina B. Após 40 dias de evolução, não houve identificação de agente infeccioso em culturas nem mudança clínica, optou-se por suspensão de antibióticos. Foi feita triagem para IDP: IgG1 < 90 (< p3); IgG2 24 (< p10); IgG3 < 8 (< p3); IgG4 3,8 (< p10); IgG pneumococo (Sorotipos 1, 3, 4, 5, 8, 9, 12, 14, 19, 24, 19, 23, 26, 51, 56, 68) < 0,3; IgA < 0,4; IgM < 25; CH50 154; Linf totais: 68,9% (2.688/mm<sup>3</sup>); Linf B: 6,7% (261/mm<sup>3</sup>); Linf T: 53% (2.071/mm<sup>3</sup>); CD4: 7,5% (291/mm<sup>3</sup>); CD8: 39,3% (1.531/mm<sup>3</sup>); CD4/CD8: 0,19 (VR-1,3-3); NK: 9,1% (356/mm<sup>3</sup>). Anti-HIV negativo. Iniciado tratamento com prednisolona 2 mg/kg/dia e imunoglobulina 600 mg/kg a cada 21 dias. Após um mês de corticoterapia, o paciente apresentou melhora completa dos sintomas com ganho de peso satisfatório. Obteve alta em uso de sulfametaxazol + trimetropina e fluconazol profiláticos. Aguarda resultado de perfil genético para IDP e biópsia de medula óssea e pele. **Discussão:** Trata-se de caso de imunodeficiência primária combinada rara, cuja análise de linfócitos de sangue periférico identificou diminuição absoluta de linfócitos B e linfócitos T CD4+ e inversão da relação CD4/CD8. Na deficiência de MHC classe II há ausência parcial ou completa dos antígenos leucocitários humanos (HLA)-DR, DP e DQ e da resposta celular e humoral, especialmente CD4+, o que causa suscetibilidade a infecções. Há também aumento de eventos autoimunes. Neste paciente, após tratamento imunossupressor houve resolução dos sintomas e queda da PCR, sugeriu atividade autoinflamatória. Houve também melhora dos índices hematimétricos. A herança é autossômica recessiva, causada por mutação de genes regulatórios CIITA, RFXANK, RFXAP e RFX5 e acomete frequentemente crianças de casamentos consanguíneos. O transplante alogênico é a opção curativa. A investigação de IDP deve ser feita em pacientes com infecções de repetição, diarreia crônica ou história familiar de imunodeficiência. **Conclusão:** A citometria de fluxo pode ser útil para diagnóstico de deficiência de HLA, na ausência do teste genético.

### 139 DETECTION OF GATA2 MUTATIONS IN PATIENTS WITH NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIAL OR FUNGAL INFECTIONS WITHOUT KNOWN IMMUNODEFICIENCY IN RIO DE JANEIRO, BRAZIL

Almeida DPM<sup>a,b</sup>, Santos-Bueno FVD<sup>b</sup>, Andrade FG<sup>b,c</sup>, Freitas DFS<sup>d</sup>, Zancopé-Oliveira RM<sup>e</sup>, Pombo-De MDS<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Divisão de Hematologia, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>b</sup> Pediatric Hematology-Oncology Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA-RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>c</sup> Center for Genetic Epidemiology, Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, California, United States

<sup>d</sup> Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>e</sup> Laboratório de Micologia, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Infections caused by non-tuberculous mycobacteria (NTM) and disseminated or invasive fungal infections (IFI) are regarded as opportunists in immunocompromised patients. However, they are also observed in patients without an obvious cause of immunosuppression. In these situations, primary immunodeficiencies should be considered, especially disorders in the interleukin-12 (IL-12)-interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) axis, which involves the GATA2 protein, a master hematopoietic regulatory factor. GATA2 gene defect carriers can develop progressive loss of dendritic cells, monocytes, B lymphocytes, and natural killer cells during the lifespan. Sporadic or familial mutations are related to infection susceptibility, pulmonary dysfunction, lymphedema, warts, deafness, autoimmunity, aplastic anemia, and malignancies, including myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). **Aim:** To identify GATA2 mutations in patients with NTM and/or IFI without known causes of immunosuppression. **Methods and materials:** Twenty-two patients and 9 family members were enrolled between 5 May 2015 and 11 September 2018. Among the patients, 17 presented IFI, 4 exhibited NTM and 1 came out with both infections. Six patients developed at least one neoplastic disease besides the infection, including MDS/AML (3), melanoma (2), non-Hodgkin lymphoma (1) and ovarian cancer (1). Genomic DNA was extracted from peripheral blood samples and the six coding exons (2, 3A, 3B, 4, 5, and 6) and intron 4 were amplified by the polymerase chain reaction and sequenced by Sanger direct technique. **Results:** We found the pathogenic loss-of-function mutation c.1061 C>T; p.T354M in one patient, which resulted in a prevalence of 4.5% (1/22). This mutation was confirmed in his two sons. This patient underwent an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. We observed the polymorphism rs2335052 (c.490 G>A; p.164 A>T) in 18.2% of cases (4/22), and two intronic polymorphisms, rs11708606 and rs369850507, in 27.3% (6/22) and 4.5% (1/22) of cases, respectively. **Discussion:** The missense mutation T354M was identified in one patient aged 30 years at diagnosis who developed MDS with progression to refractory anemia with excess of blasts type 2 and was confirmed in their asymptomatic offspring. The mutation *per se* does not lead to symptoms; epigenetic modifications might be involved in development of the overt disease. In addition, we identified 3 polymorphisms in GATA2 that are not considered pathogenic so far. **Conclusions:** The identification of GATA2 mutations is important in patients with NTM and/or IFI without known cause of immunosuppression because it can suggest germline background of a specific immunodeficiency associated with malignant neoplasms. GATA2 mutation carriers require genetic counseling, prevention of related infection, hematologic surveillance and, in some cases, hematopoietic stem cell transplantation, the unique curative treatment available.

### 140 DOENÇA DE GAUCHER, RELATO DE CASO DE UM PACIENTE ATENDIDO NO HEMOCENTRO COODERNADOR DE SERGIPE-HEMOSE

Teles WS, Jesus JGR, Santos RDL, Junior PCCS, Santos DL, Posener EC, Silva APBP, Santana JVF

Centro de Hemoterapia de Sergipe (Hemose), Aracaju, SE, Brasil

**Introdução:** A doença de Gaucher, descoberta em 1882 pelo médico francês Phillipe Gaucher, classifica-se como uma alteração genética rara do metabolismo lipídico, substância essa que pode se acumular em alguns órgãos, principalmente no fígado, baço e medula óssea, por falta ou ausência da enzima beta-glicocerebrosidase. Acomete 1:70.000 neonatos e tem 3 subtipos que variam de acordo com a sintomatologia e o período de desenvolvimento. **Material e métodos:** Estudo de caráter exploratório transversal por meio da análise dos prontuários e resultados de exames, obtidos no serviço ambulatorial do Hemocentro Coordenador de Sergipe. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 19 anos, solteira, estudante que veio ao serviço pela primeira vez em 2008, com diagnóstico de doença de Gaucher tipo I (não neuropática) confirmado desde os 2 anos; foi relatada sintomatologia desde o primeiro ano de vida. Apresentava sangramento nasal e anemia crônica, com presença de esplenomegalia grau IV e hepatomegalia leve, mucosas hipocrômicas, que tiveram melhora após administração do fármaco Imiglucerase. O tratamento da paciente foi iniciado com 5 ampolas do medicamento e, a partir de junho de 2009, a dose foi aumentada para 6 ampolas. Em 08/2009 apresentava plaquetas de 98 mil e sobrecarga de ferro com ferritina de 1004; foi internada para biópsia hepática em 02/10/2009. No 3º mês de 2010 recebeu diagnóstico de comprometimento ósseo. Com o tratamento regular, houve melhora significativa dos sintomas e, a partir de junho de 2010, a dose administrada foi reduzida para 3 ampolas de 400 UI (conforme o protocolo). A paciente encontrava-se estável na última consulta, entretanto há 11 meses não comparece à instituição para o recebimento da dose do medicamento. **Discussão:** A doença de Gaucher, por ser uma deficiência no metabolismo lisossômico por um erro genético raro que inibe a produção da enzima beta-glicosidase ácida, ocasiona o acúmulo de glicolípidos em macrófagos principalmente no baço e fígado, pode se apresentar também no sistema nervoso central. O paciente portador de doença de Gaucher pode ter um longo curso assintomático ou apresentar sintomatologia dentro dos primeiros anos de vida; entretanto, seu diagnóstico é complexo, já que apresenta um quadro clínico semelhante a outras doenças. **Conclusão:** A análise dos prontuários médicos demonstrou melhora significativa nos sinais e sintomas da doença conforme a ocorrência progressiva do tratamento, o que demonstra a importância da adesão do paciente ao tratamento fixo e constante para melhoria na sua qualidade de vida.

### 141 HIPEREOSINOFILIA SECUNDÁRIA A PARACOCCIDIOIDOMICOSE: RELATO DE CASO

Pereira GC, Salenave MF, Andrade MLL, Silva BGPP, Silva DJ, Martins MMC, Souza GCO, Chagas FSBF, Pereira LKR, Traina F

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

**Introdução:** Hipereosinofilia é definida como  $\geq 1500$  eosinófilos/mm<sup>3</sup> por tempo mínimo de um mês e/ou confirmação de infiltração tecidual (inclusive medula óssea). A eosinofilia incidental é um fenômeno comum e a urgência de avaliação depende da presença de lesão de órgão alvo e do nível da eosinofilia; é recomendado que pacientes com eosinofilia  $\geq 5.000$ /mm<sup>3</sup>, mesmo assintomáticos, sejam avaliados o mais rapidamente possível. Existem múltiplas etiologias para eosinofilia; as causas secundárias são mais frequentes. **Objetivo:** Relatar caso de hipereosinofilia na apresentação inicial de paracoccidiodomicose com acometimento pancreático. **Métodos:** Serão descritos o quadro clínico e exames complementares relevantes para o diagnóstico. **Relato de caso:** Mulher, 22 anos, admitida na Unidade de Emergência (UE-HCFMRP-USP) devido a dor abdominal em hipocôndrio direito havia um mês e eosinofilia em exame laboratorial externo. Referia também tosse seca, febre intermitente e sudorese noturna no período. Previamente hígida com relato de episódio de abortamento espontâneo em primeiro trimestre havia 2 meses. Na ocasião, fez hemograma, que era normal. Negava uso de medicamentos. Negava prurido ou lesões cutâneas. Exame físico identificou dor à palpação de hipocôndrio direito. Feito hemograma completo que mostrou Hb 12,7 g/dL, glóbulos brancos 46.600 com 35.000 eosinófilos (75%) e plaquetas 398.000/mm<sup>3</sup>. Esfregaço de sangue periférico confirmou eosinofilia, sem outras alterações. Fez tratamento empírico para parasitoses intestinais e repetiu hemograma após uma semana, sem melhora da eosinofilia. Foi solicitada avaliação complementar da Equipe de Hematologia, que fez mielograma, que mostrou série branca hiperplásica, sem sinais de displasia, com 59% de

eosinófilos; e biópsia de medula óssea, que mostrou celularidade normal para a idade (80%), relação L:E 3:1 com predomínio de precursores eosinofílicos e ausência de fibrose. Cariótipo de medula óssea 46, XX [20] e pesquisa de BCR-ABL1 por PCR negativa. Durante internação, paciente fez tomografia de abdome para investigação da dor abdominal, que evidenciou massa mal definida na topografia da cabeça do pâncreas com 3,3 x 5,3 x 6,0 cm que envolvia o colédoco e o tronco da veia porta. Foi submetida à biópsia da lesão guiada por ultrassonografia, que revelou inflamação granulomatosa, rica em eosinófilos, com presença de múltiplas estruturas ovoides encapsuladas, algumas com brotamento, sugestivas de *Paracoccidioides* sp. pela coloração especial GMS. Exame sorológico de contraímunoelctroforese para fungos foi reativo para paracoccidioidomicose em título de 1:1024. Foi iniciado tratamento com sulfametoxazol-trimetoprim seguido de manutenção com itraconazol. Paciente evoluiu com resolução da dor abdominal após uma semana e melhora progressiva da eosinofilia, com normalização da contagem de eosinófilos após 2 meses de tratamento. **Discussão:** A avaliação de hipereosinofilia é complexa devido à variedade de diagnósticos diferenciais e exige avaliação precoce pelo risco de lesão de órgão alvo. As micoses profundas endêmicas devem fazer parte da investigação etiológica nesse contexto. **Conclusão:** Causas infecciosas sempre devem ser consideradas na avaliação inicial, mesmo em pacientes pouco sintomáticos, e a resolução da eosinofilia com o tratamento efetivo para o agente infeccioso confirma o diagnóstico.

#### 142 HISTIOCILOSE DE LANGERHANS: RELATO DE CASO

Souza GCO<sup>a</sup>, Silva BGPP<sup>a</sup>, Silva DJ<sup>a</sup>, Pereira GC<sup>a</sup>, Martins MMC<sup>a</sup>, Andrade MLL<sup>a</sup>, Salenave MF<sup>a</sup>, Donadel CD<sup>a</sup>, Garibaldi PMM<sup>a</sup>, Calado R<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil  
<sup>b</sup> Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** A histiocitose de células de Langerhans é uma doença rara, predominantemente vista em crianças, mas que pode se apresentar em qualquer idade. As manifestações clínicas variam de acometimentos unissistêmicos, como lesões ósseas ou rash cutâneo, até agressiva disseminação multissistêmica. Estima-se, embora com limitação devido à complexidade diagnóstica, a ocorrência de um a 2 casos por ano a cada um milhão de adultos. Embora tratável, mais de 50% dos pacientes com histiocitose de Langerhans serão refratários ao tratamento inicial ou terão recidiva da doença, a maioria dos casos ocorre nos 2 primeiros anos. **Caso clínico:** CME, sexo masculino, 29 anos, iniciou havia 4 anos quadro de poliúria (20 L/dia) e polidipsia, associado à diminuição de libido, redução de pilificação, disfunção erétil, ganho de peso de 31 kg e fraqueza muscular proximal. Em avaliação com endocrinologista foram feitas dosagens hormonais com diagnóstico de hipopituitarismo central e ressonância magnética de sela túrcica, que mostrou espessamento hipofisário. Concomitantemente, evidenciou surgimento de máculas e nódulos subcutâneos, com fistulização e saída de secreção purulenta à expressão e dor, predominantemente em região cervical, retroauricular, dorso e membros superiores. Foi então feita biópsia de nódulo cutâneo retroauricular com laudo compatível com o diagnóstico de histiocitose de células de Langerhans; encaminhado então para o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), foi avaliado em conjunto pela Endocrinologia e Hematologia. Feita revisão do material de biópsia externa e feita nova biópsia em região axilar em nosso serviço, além da solicitação de exames de imagem para complementação diagnóstica (tomografias de tórax, abdome e pelve, nova ressonância de sela túrcica, radiografias e cintilografia óssea e PET-Scan), foi confirmado o diagnóstico de histiocitose de células de Langerhans, multissistêmica. Apresentava acometimento em sistema nervoso central, representado pela presença de um nódulo pituitário de 1 cm, fígado, achado de elevação de transaminases e pele. Indicado tratamento quimioterápico devido à doença multissistêmica com acometimento de órgãos de risco: fígado e SNC. Fez esquema de indução de 6 semanas com prednisolona e vimblastina, com necessidade de ajuste de dose devido a neuro e hepatotoxicidade; apresentava resposta parcial após esse período, foi então indicado novo curso de indução. Durante segunda indução, o paciente apresentou progressão das lesões, necessitou visitar o tratamento proposto e foi indicado novo esquema com citarabina e cladribina. **Discussão:** A histiocitose de Langerhans abrange um espectro amplo de apresentações clínicas e pode representar um desafio diagnóstico. Todas as lesões compartilham a característi-

ca histológica da presença de células dentríticas, imersas num infiltrado inflamatório, com expressão do CD1a+ e CD207+; pode ainda apresentar a expressão do s100. O tratamento de primeira linha consiste em prednisolona e vimblastina, e esquemas alternativos podem incluir cladribina e citarabina em altas doses. **Conclusão:** Relatamos um caso de histiocitose de células de Langerhans, com acometimento de múltiplos órgãos, inclusive acometimento de órgãos de risco. Apresentava refratariedade ao esquema inicial de tratamento com necessidade de esquema de resgate. Foram usadas no caso citarabina e cladribina.

#### 143 INFECTIOUS COMPLICATIONS IN PATIENTS TREATED WITH FLAG-DAUNO REGIMEN

Guaraná M<sup>a</sup>, Wreden AB<sup>b</sup>, Nouér S<sup>b</sup>, Nucci M<sup>b</sup>, Portugal RD<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>b</sup> Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

**Introduction:** The FLAG-Ida protocol (fludarabine, high dose cytarabine and granulocyte colony stimulating factor and idarubicin) is used to treat patients with relapsed acute leukemia. We have used a similar regimen substituting daunorubicin for idarubicin. **Objective:** To describe infectious complications of patients treated with FLAG-Dauno and evaluate if this regimen is associated with more complications than the "7+3" (cytarabine + daunorubicin) regimen. **Methods:** We retrospectively reviewed all episodes of febrile neutropenia (FN) occurring after FLAG-Dauno regimen from 2003 to 2017, and analyzed baseline characteristics, clinical manifestations, classification of the febrile episode, documentation of infection and the outcome. We also compared these features among episodes of FN after FLAG-Dauno and after 7+3. **Results:** A total of 73 episodes of FN occurred in 36 patients receiving FLAG-Dauno (median age 50 years, range 17-68). Underlying diseases in the 73 courses of FLAG-Dauno treatment were relapsed acute myeloid leukemia (AML, 49%), newly-diagnosed AML (23%), relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL, 23%), and biphenotypic acute leukemia and chronic myeloid leukemia in blastic phase (1% each). In 50 episodes (69%) the patients had received prior treatment, at a median of 4 months before (range 1-72). Ciprofloxacin was given in 52% of episodes as prophylaxis, and fluconazole in 63%. The most frequent clinical manifestations at onset of fever were abdominal pain or diarrhea, and shock (7% each). Mucositis of any grade occurred in 27%. Classification of febrile episodes were: fever of unknown origin (FOO) in 33%, bacteremia in 42% (31 episodes), clinically documented in 15% and microbiologically documented in 10%. *Escherichia coli* (n = 8), viridans streptococci (n = 5) and *Klebsiella pneumoniae* (n = 4) were the main pathogens in the bloodstream. Invasive fungal disease was diagnosed in 9 episodes (12.3%): aspergillosis in 6 and fusariosis in 3. Among 96 episodes of FN after "7+3", a similar pattern of infectious complications was observed, but the death rate was higher after "7+3" (29.2% vs. 16.4% with FLAG-Dauno, p = 0.054). **Conclusion:** We observed a high frequency of bacteremia and invasive fungal disease in patients receiving FLAG-Dauno. This regimen had similar infectious complications compared with the "7+3" regimen.

#### 144 LINFO-HISTIOCILOSE HEMATOFAGOCÍTICA (LHH) PÓS-INFECÇÃO POR VÍRUS DA FEBRE AMARELA (FA)

Doi D, Carvalho AC, Júnior NM, Gonçalves LJB, Alvarenga DA, Mercado JA

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

**Objetivo:** Relatar caso de gestante que desenvolveu LHH após ter contraído febre amarela. **Relato de caso:** Paciente LC, 34 anos, fem, gestante 31 sem, proveniente de Cajati-SP, previamente hígida, não imunizada contra febre amarela, admitida em UTI de hospital terciário por apresentar suspeita de febre amarela. Início dos sintomas 15 dias antes da internação: febre, cefaleia, mal-estar, mialgia, gengivorragia, icterícia e edema palpebral. Ao exame físico: REG, descorada, icterícia, afebril, eupneica, taquicárdica e normotensa e com edema palpebral bilateral. Sem visceromegalias. Exame obstétrico: sem alterações. Exames laboratoriais feitos na admissão evidenciavam: TP: 22,5"AP:39% e INR: 1,96, fibrinogênio: 47 mg/dL; D-dímero: 30.872 ng/mL, hemoglobina (HG):

10,7 mg/dL, HT: 29,6%, VCM 90,8fL, leucócitos: 5.130/mm<sup>3</sup>, 73,2% de neutrófilos com desvio à E até promielócitos, 17% de linfócitos e 9,5% de monócitos. Plaquetas: 51 mil/mm<sup>3</sup>. Triglicérides: 292 mg/dL, glicemia: 82 mg/dL, ferritina: 27.746 ng/mL, TGO: 5.001 U/L, TGP: 1.566 U/L; bilirrubinas total: 4,77 mg/dL, sendo direta: 4,53 mg/dL e indireta: 0,24 mg/dL, gama GT: 150 U/L e fosfatase alcalina: 192 U/L, ureia: 12 mg/dL e creatinina: 1,04 mg/dL. Hemoculturas aere e anaeróbios: negativas. Feitas sorologias para toxoplasmose IgG e IGM, sífilis e HIV: todas não reagentes. Pesquisa do DNA do vírus da FA em urina foi positiva. Foi feita a hipótese diagnóstica de LHH pela bicitopenia, elevação da transferrina, triglicérides, transaminases, D-dímero que associada aos dados clínicos e ao achado de hematofagocitose no mielograma preencheu os critérios diagnósticos determinados pela Histiocyte Society HLH-2004. Permaneceu 10 dias na UTI, onde fez várias plasmaféreses, recebeu imunoglobulina IV e várias transfusões sanguíneas e hemocomponentes. Após 16 dias de internação, recebeu alta com melhora dos sintomas e testes laboratoriais. Segue acompanhada por obstetra e infectologista. **Discussão:** A LHH é uma síndrome rara e potencialmente fatal causada por uma resposta imune descontrolada e inefetiva, levando a um quadro de hiperinflamação. Pode ser primária (familiar), que é rara, na qual se denota um distúrbio genético, ou secundária (reacional). Essa é mais frequente e está associada a várias condições clínicas, inclusive infecções, malignidades hematológicas, doenças autoimunes e imunodeficiências adquiridas. Os achados mais típicos são febre, hepatoesplenomegalia e citopenias. Achados laboratoriais comuns incluem elevação dos níveis de triglicérides, ferritina e transaminases, coagulopatia com hipofibrinogenemia e hematofagocitose em medula óssea (70% dos casos). O caso clínico descrito é inusitado, pois na literatura são raros os casos descritos de LHH secundária associada à infecção pelo vírus da febre amarela. **Conclusão:** A LHH é uma doença potencialmente fatal e subdiagnosticada. Com a recente epidemia da febre amarela no Brasil, consideramos de grande importância o relato deste caso para alertar a comunidade médica sobre essa patologia, que deve ser incluída no diagnóstico diferencial de pacientes com febre e citopenias.

#### 145 LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA EM PACIENTE COM HIV COM DESFECHO FAVORÁVEL

Marcondes TSP, Facincani T, Mendes IMR, Barbosa AN, Cantadori LO, Gaiolla RD, Sabaini CS, Melo LN

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** A linfo-histiocitose hemofagocítica é síndrome rara, potencialmente fatal, causada pela ativação do sistema imune, que resulta em superprodução de citocinas inflamatórias e suas consequências. É patologia heterogênea, classificada em primária (com mutação genética), que leva a aumento na produção de citocinas inflamatórias; secundária, na qual, geralmente, há gatilho desencadeador dessa resposta inflamatória. Entre as possíveis causas desencadeadoras, temos: doenças neoplásicas, principalmente linfomas não Hodgkin; doenças reumatológicas; quadros infecciosos e idiopática, quando não se encontra fator desencadeante. A verdadeira incidência da linfo-histiocitose hemofagocítica secundária é pouco conhecida. Sua fisiopatologia relaciona-se ao quadro de hiperprodução de citocinas, com quadro inflamatório exuberante, responsável pelo dano celular. Relatamos caso de paciente cujo diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica teve desfecho favorável. **Relato de caso:** Paciente masculino, 38 anos, HIV positivo, descoberto havia 2 meses, iniciou quadro de febre diária, associada a hepatoesplenomegalia, perda de peso maior do que 10% do peso anterior, cujo hemograma revelou pancitopenia, aumento de enzimas hepáticas e canaliculares, DHL 2 vezes o limite superior, ferritina > 2.000 ng/mL. Após avaliação pela hematologia clínica, foi feito aspirado de medula óssea (citologia e histologia), que evidenciou achados consistentes com grande atividade de hemofagocitose, concluiu diagnóstico como tal. Feito rastreio infeccioso, neoplásico e reumatológico, não foi encontrado fator desencadeante dessa febre; foi assim iniciado tratamento conforme protocolo HLH-94. Paciente começou a apresentar melhora clínica após início do tratamento, mas, em 3 meses, voltou a apresentar pioria clínica e hematológica, com febre e hepatoesplenomegalia. Foi feito novo aspirado de medula óssea, que evidenciou formas amastigotas de *Leishmania* sp. Suspenso o tratamento com HLH-94 e iniciado protocolo com an-

fotericina lipossomal e consequente resolução total do quadro. **Discussão:** Apesar de o paciente ter apresentado evolução favorável, esse quadro é potencialmente fatal, com casuísticas que revelam mortalidade de 50% a 75% nos casos mesmo tratados. Com relação aos fatores desencadeantes de HLH, os quadros infecciosos são tidos como segundo principal fator desencadeante (variam de 25% a 34% dos casos), atrás apenas de neoplasias; a leishmaniose, porém, não está listada entre as principais causas infecciosas. O tratamento da síndrome, proposto por estudos em crianças portadoras da forma primária, consiste em imunossupressão com etoposídeo associado à dexametasona (protocolo HLH 94), para repressão da atividade de citocinas. Quando o gatilho é desencadeado pela leishmaniose, apenas o tratamento específico com anfotericina lipossomal é suficiente para controle da linfo-histiocitose hemofagocítica, conforme observamos na evolução do presente caso. Em geral, essa doença apresenta evolução agressiva, é necessário rápido diagnóstico e início do tratamento pertinente, com o objetivo de diminuir a mortalidade. **Conclusão:** Relatamos um caso de um paciente com HIV que apresentou uma síndrome hemofagocítica. No presente caso, o encontro de *Leishmania* sp. permitiu pronto reconhecimento da evolução insidiosa, cujo início de tratamento adequado levou a desfecho favorável.

#### 146 LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA FULMINANTE: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Medeiros JB, Paiva VF, Olcese APD, Arce IL, Vicari P, Sthel VM, Figueiredo VLP

Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe), São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** A linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) é uma doença rara, mas potencialmente fatal, causada por uma resposta imunológica descontrolada. Caracteriza-se por síndrome inflamatória sistêmica incomum associada à hiperatividade de macrófagos em numerosas condições, como neoplasias (principalmente linfomas), infecções, doenças autoimunes ou hereditárias. Pode ser classificada em dois grandes grupos: a forma primária ou genética e a secundária ou adquirida. **Objetivo:** Relatar um caso de LHH fulminante sem causa secundária determinada. **Relato de caso:** Homem, 65 anos, com história de febre noturna, emagrecimento de 15 kg, sudorese e hiporexia. Ao exame físico: emagrecido, esplenomegalia sem outros sinais clínicos. Tomografia de abdome com linfonodomegalias em cadeias retroperitoneal lateral, ilíacas comuns bilateral e ilíaca externa e inguinal esquerdas, mediam até 3,4 x 2,1 cm e esplenomegalia homogênea. Laboratorialmente: Hb 12 g/dL; Ht 37%; leucócitos: 2.000/mm<sup>3</sup> (neutrófilos 1.300/mm<sup>3</sup>); plaquetas: 14.000/mm<sup>3</sup>; ferritina 40.000 ng/mL; triglicérides: 362 mg/dL; CEA: 3,3 ng/mL; PSA total: 1,4 ng/mL; CA 19-9: 3,6 U/mL; sorologias para hepatites virais, HIV, toxoplasmose, CMV e EBV foram negativas. Mielograma com hemofagocitose e imunofenotipagem com ausência de população com imunofenótipo anômalo. Frente à hipótese de LHH, paciente preencheu 6 critérios diagnósticos, introduzida terapêutica com dexametasona 20 mg/dia. Entretanto, apesar da terapêutica instituída, paciente apresentou pioria progressiva, sem condições clínicas de ser submetido à biópsia de gânglios retroperitoneais, evoluiu para o óbito após 20 dias do diagnóstico da LHH. **Discussão:** A forma mais comum de LHH é a forma adquirida, geralmente relacionada a um fator deflagrador; são os principais envolvidos no processo os quadros infecciosos, de malignidade e as doenças autoimunes. O diagnóstico de LHH é difícil e desafiador, os achados clínicos e laboratoriais da patologia não são específicos e podem ser encontrados em uma variedade de outras condições, como sepse grave e neoplasias hematológicas. Para confirmação diagnóstica são necessários que 5 critérios entre os 8 listados a seguir sejam observados: febre; esplenomegalia; citopenia de pelo menos duas linhagens celulares; hiperrigliceridemia e/ou hipofibrinogenemia; ferritina > 500 µg/L; evidência de hemofagocitose em medula óssea, baço ou linfonodos; ausência ou baixa atividade de células NK; sCD25 > 2.400 U/mL. A doença ainda requer maiores discussões, já que há pouca evidência científica sobre as melhores modalidades de tratamento. O conhecimento difundido sobre o tema é baseado em algumas séries de casos de poucos centros médicos especializados e com número pequeno de pacientes. **Conclusão:** O não reconhecimento da patologia ou o atraso no diagnóstico podem piorar o prognóstico desses pacientes, que em geral é reservado.

### 147 LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA SECUNDÁRIA A HISTOPLASMOSE EM PACIENTE COM LINFOMA DE BURKITT PRÉVIO

Jacinto MP, Vaisberg PHC, Jesus AA, Leonel RB, Maranhão PBA, Eira VBAS, Andrade HD, Oliveira CCJ, Sandes AF, Baiocchi OC

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

**Objetivos:** Relatar o caso de um paciente portador de síndrome de imunodeficiência adquirida (Aids) e histórico de linfoma de Burkitt tratado, com quadro grave de linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) secundária a histoplasmose. **Material e métodos:** Descrição do prontuário após obtenção de consentimento livre e esclarecido do paciente e revisão na literatura. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 27 anos, com diagnósticos prévios de Aids e linfoma de Burkitt estágio IVXB feitos em 2013. Paciente recebeu tratamento quimioterápico com resposta completa e foi iniciada terapia com antirretrovirais. Foi acompanhado em ambulatório com Hematologia e Infectologia. Em consulta feita em abril de 2018, queixou-se dos seguintes sintomas iniciados havia 3 semanas: perda de 5 kg, febre de 38°C diária, sudorese noturna, lesões cutâneas papulares e eritematosas em face, tronco e dorso, não pruriginosas. Ao exame físico também apresentava hepatoesplenomegalia e linfonodomegalia cervical bilateral. Encaminhado para internação com suspeita de infecção oportunista ou recaída do linfoma. Durante internação, constatada bicitopenia (anemia e plaquetopenia); tomografias computadorizadas de pescoço, tórax e abdome revelaram hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia difusa (cervical, torácica e intra-abdominal). Evoluiu rapidamente com pioria da bicitopenia, com níveis de hemoglobina inferiores a 7,0 g/dL e plaquetas < 20.000/uL. Feita biópsia linfonodal e de lesões cutâneas, além de mielograma para avaliação de bicitopenia. Biópsia cutânea e de linfonodo demonstrou histoplasmose e mielograma evidenciou atividade macrófaga (hemofagocitose) com presença de microrganismos fagocitados por macrófagos. Dosados ferritina (> 8.000 ng/mL), triglicérides (280 mg/dL) e fibrinogênio (212 mg/dL). Com esses dados, foi instituído tratamento para histoplasmose disseminada e iniciado dexametasona e imunoglobulina humana para tratamento de síndrome hemofagocítica secundária. Paciente permaneceu internado por 27 dias. Necessitou de suporte intensivo devido à gravidade do quadro, porém evoluiu com melhoria das lesões cutâneas, recuperação hematológica e desaparecimento de linfonodomegalias após 3 semanas de tratamento antifúngico e uso de dexametasona. **Discussão:** A LHH é uma síndrome grave, rara, caracterizada por resposta imune exacerbada, mas ineficaz. Leva à superprodução de citocinas inflamatórias e hemofagocitose, culminando com sinais característicos de febre, hepatoesplenomegalia e citopenia. Pode ser de origem familiar ou adquirida, com as causas mais comuns, inclusive infecção, doença autoimune, malignidade e imunossupressão. Dada a natureza agressiva e rapidamente fatal da LHH, o diagnóstico e o tratamento imediatos são vitais para a sobrevivência, uma vez que mortalidade de 100% é observada em pacientes não tratados. Resultados prognósticos mais fracos são especialmente prevalentes em pacientes com HIV com contagens de CD4 inferiores a 200 células por  $\mu$ L. **Conclusão:** Apesar de rara, a LHH deve ser aventada na presença de sintomas constitucionais persistentes, como febre, fadiga e perda de peso. Em casos nos quais a origem da febre é desconhecida, especialmente em pacientes com Aids ou com história prévia de doença linfoproliferativa, a avaliação precoce do nível de ferritina sérica, em conjunto com os testes apropriados de avaliação medular e microbiologia, é vital.

### 148 LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA SECUNDÁRIA A INFECÇÃO PELO EPSTEIN-BARR VÍRUS: RELATO DE CASO

Salenave MF, Andrade MLL, Martins MMC, Silva BGPP, Silva DJ, Pereira GC, Souza GCO, Garibaldi PMM

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

**Introdução:** Linfo-histiocitose hemofagocítica (HLH) é uma síndrome hiperinflamatória induzida por ativação exagerada de macrófagos e células T citotóxicas. O tratamento precoce é essencial para prognóstico favorável, mas o diagnóstico é muitas vezes tardio devido à raridade da doença e às formas variadas de apresentação. O caso abaixo relata um caso clínico de HLH secundária a infecção pelo Epstein-Barr vírus (EBV) e seus desafios do diagnóstico ao tratamento. **Relato**

**de caso:** Paciente sexo masculino, 27 anos, admitido no Hospital de Clínicas da USP-Ribeirão Preto em 04/05/2019 com história de aparecimento havia 2 meses de úlceras dolorosas em lábio inferior e orofaringe, dor retroesternal em queimação, disfagia, perda ponderal e febre. Além disso, apresentava hematoquesia havia uma semana. Iniciada investigação de lesões ulceradas com feita de endoscopia digestiva alta e colonoscopia; foram evidenciadas úlceras em esôfago, ceco e cólon ascendente. Em 13/05/2019 foi iniciado tratamento com corticoterapia (prednisona 40 mg/dia), na suspeita de doença inflamatória intestinal. Paciente evoluiu em 18/05/2019 com pancitopenia e após avaliação de equipe de hematologia foram solicitados exames que evidenciaram hepatoesplenomegalia, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia. Na avaliação medular, visualizadas figuras de hemofagocitose com diagnóstico de linfo-histiocitose hemofagocítica, completaram-se 5 de 7 critérios do protocolo HLH-94. Na complementação de investigação de causas secundárias para HLH detectado EBV com carga viral de 217.537 cópias/mL, em biópsia de lesões de ceco, reto e cólon ascendente evidenciada colite, estudo imunohistoquímico com positividade focal para antígenos virais do EBV-LMP em células linfóides. Diante disso, iniciado tratamento com ganciclovir 5 mg/kg/dia em 29/05/2019 e pela pioria clínico-laboratorial, principalmente pela elevação de transaminases, iniciado tratamento do protocolo HLH-94 em 31/05/2019 e rituximabe em 08/06/2019. Paciente evoluiu inicialmente com melhoria clínica-laboratorial de HLH já na semana 2 do protocolo, porém evoluiu com intercorrências infecciosas bacterianas e fúngicas e foi a óbito em 29/06/19. **Discussão:** A HLH é uma doença rara, potencialmente fatal, com mortalidade de 2 a 6 meses na ausência de tratamento. A infecção pelo EBV é uma das mais frequentemente associadas a HLH e pode se manifestar com resolução espontânea ou ser refratária, com necessidade de transplante de medula óssea alogênico. No caso apresentado, o paciente iniciou o quadro de febre associado a lesões ulceradas em trato gastrintestinal e só foi considerado o diagnóstico de HLH com a evolução da doença, já com citopenias e transaminases elevadas. Apesar de achado inespecífico, a febre de duração prolongada deve sempre sinalizar para essa síndrome como diagnóstico diferencial. Além disso, a manifestação de EBV como colite e úlceras no trato gastrintestinal é pouco relatada na literatura. Isso fez com que inicialmente o quadro fosse tratado como secundário a doença inflamatória intestinal, e só depois do diagnóstico de HLH foi detectado o EBV como fator desencadeante. **Conclusão:** O caso clínico descrito demonstra o desafio diagnóstico que representa a HLH, com consequente atraso no diagnóstico e tratamento, o que influencia diretamente o prognóstico da doença.

### 150 MASTOCITOSE SISTÊMICA SMOLDERING

Oliveira CP, Sousa MES, Duque ISSV, Pereira LCM, Uveda EF, Silveira MP, Camargo FS, Silva DE, Filho AHZ

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, MG, Brasil

**Objetivo:** Relatar um caso de mastocitose intestinal com quadro clínico, morfológico e imunofenotípico sugestivo de mastocitose sistêmica smoldering. **Material e métodos:** Paciente feminina, 59 anos, encaminhada à Onco-Hematologia após ser submetida a polipectomia intestinal, com resultados de anatomopatológico e de imuno-histoquímica sugestivos de mastocitose. Apresentava na ocasião diarreia de longa data, associada a sangramento, anemia e perda ponderal de 5 kg em 3 meses. De comorbidades prévias apresentava hipertensão arterial sistêmica, carcinoma de tireoide tratado com tireoidectomia e iodoterapia. Não apresentava sintomatologia relacionada à liberação de mediadores mastocitários. Exames laboratoriais revelaram anemia macrocítica, leucopenia e valores normais para plaquetas. Exame físico normal. Não apresentava visceromegalias. Biópsia de medula óssea: hiperplasia para a idade com imuno-histoquímica apresentava número discretamente aumentado de mastócitos intersticiais predominantemente isolados (cerca de 10%) sem atipias significantes, favorecia infiltração por mastocitose e hiperplasia de mastócitos; c-kit foi positivo em alguns mastócitos. Cintilografia óssea sem evidências de lesões osteogênicas agressivas e dosagem de triptase sérica dentro dos valores da normalidade (10,7 ug/L). Não apresentava lesões de pele. Diante desses resultados, foi feito diagnóstico de mastocitose sistêmica smoldering. Paciente no momento do diagnóstico estava assintomática, com melhoria do quadro gastrintestinal. **Resultados:** Após o diagnóstico de mastocitose sistêmica smoldering,

a conduta clínica foi observação da paciente a cada três meses, juntamente com exames complementares; perdurou sem intercorrências por 16 meses (até o momento). Orientada quanto a evitar fatores de liberação de mediadores e uso de bloqueadores H1 e H2. De manifestação da doença, apresenta somente anemia estável. **Discussão:** A mastocitose é definida como um grupo heterogêneo de doenças, é caracterizada por proliferação clonal e acúmulo de mastócitos em um ou em múltiplos tecidos, inclusive pele, medula óssea, fígado, baço e linfonodos. A incidência e a prevalência dessa enfermidade na população geral são desconhecidas. A idade de surgimento tem dois picos: o primeiro corresponde à primeira década e o segundo localiza-se entre a quarta e a quinta década de vida. A pele é o órgão mais acometido, afetado em praticamente 100% das formas pediátricas e em torno de 85% da mastocitose do adulto. A apresentação clínica da mastocitose é heterogênea, varia de doença limitada à pele (mastocitose cutânea) à mastocitose sistêmica, que podem se associar desde a formas indolentes (smoldering) até formas agressivas de mastocitose, com disfunção de múltiplos órgãos e sobrevida diminuída, são encontrados geralmente em adultos. Os sintomas clínicos são causados pela liberação de mediadores mastocitários e pela infiltração tecidual de mastócitos neoplásicos. **Conclusão:** Trata-se de uma paciente com sintomas gástrico, achado de pólipos intestinal sugestivo de mastocitose. Não apresentava lesões de pele nem outros sintomas. Em exames laboratoriais evidenciada bicitopenia leve (anemia + leucopenia). Feita biópsia de medula óssea, que evidenciou infiltração por 10% de mastócitos. Triptase sérica normal, foi então classificada como mastocitose sistêmica indolente, segue acompanhamento clínico-laboratorial.

### 151 PREVALÊNCIA DO FENÓTIPO DUFFY NULL EM PACIENTES COM NEUTROPENIA CRÔNICA

Souza RC<sup>a</sup>, Lima GR<sup>a,b</sup>, Barro MMO<sup>a</sup>, Battaglini RP<sup>a</sup>, Chiba AK<sup>a</sup>, Martins JO<sup>a,b</sup>, Angel A<sup>a</sup>, Braga JAP<sup>a</sup>, Moritz E<sup>a</sup>, Bordin JO<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Paulista (UNIP), São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** Após a descoberta do sistema Duffy em 1950, inúmeros estudos foram feitos a respeito desses antígenos e sobre sua importância para a quimiotaxia de neutrófilos. Além disso, foi demonstrada a relação entre indivíduos com fenótipo Fya e Fyb negativos, presença do polimorfismo rs2814778 do gene DARC (ACKR1) e a neutropenia étnica benigna. Entretanto, os mecanismos que levam à redução da contagem de neutrófilos nessa população ainda permanecem obscuros. Também não é claro se a fenotipagem para o sistema Duffy nos pacientes neutropênicos é suficiente para determinar a etiologia da neutropenia, mesmo naqueles indivíduos que apresentam evolução benigna, sem história de infecções de repetição. **Objetivos:** Analisar a prevalência do fenótipo Duffy null em pacientes com neutropenia em investigação e, com isso, obter informações sobre a frequência desse fenótipo nos pacientes com neutropenia crônica de diversas etiologias, sobre seu impacto na contagem de neutrófilos e no número de infecções de repetição. **Material e métodos:** Estudo transversal, incluiu 18 pacientes em investigação de neutropenia, provenientes do ambulatório de neutropenias da Unifesp. Os indivíduos foram classificados quanto à etnia de forma autodeclarada. Foi feita fenotipagem dos antígenos Fya e Fyb (ID- Diluent, BioRad). Também foram feitos rastreio de anticorpos granulocitários (GAT e ensaio com microesferas) e genotipagem do gene ACKR1. Comparamos os resultados em relação à mediana do número absoluto de neutrófilos (ANC), linfócitos, hemoglobina, plaquetas e idade ao primeiro atendimento em nosso serviço. Também avaliamos presença de úlceras orais, infecções de repetição e necessidade do uso de G-CSF nesses pacientes. As diferenças foram consideradas significativas quando  $p < 0,05$ . Para os cálculos estatísticos foi usado o programa RStudio V. 1.2.1335. **Resultados:** Dos pacientes analisados, 77,8% apresentaram fenótipo Duffy null. A mediana de idade no grupo de fenótipo null foi de 37,9 anos, enquanto no grupo de fenótipo Fya e/ou Fyb positivo foi de 9,5 anos ( $p = 0,023$ ). A mediana de ANC no grupo Duffy null foi de 1.001 neutrófilos/ $\mu\text{L}$  versus 652/ $\mu\text{L}$  no grupo Fya e/ou Fyb ( $p = 0,254$ ). A mediana da contagem de plaquetas nos pacientes com fenótipo negativo foi 244.000 plaquetas/ $\text{mm}^3$  e hemoglobina 13,5 g/dL e o grupo de fenótipo positivo apresentou mediana de plaquetas de 273.500/ $\text{mm}^3$  ( $p = 0,567$ ) e hemoglobina de 11,6 g/dL ( $p = 0,050$ ). Encontramos ainda 100% dos pacientes com infecções de repetição no grupo de fenótipo positivo e 28,6% no grupo negativo ( $p = 0,049$ ). As infecções mais

prevalentes foram cutâneas, gastrintestinais, pulmonares e faringoamigdalites. As úlceras orais apresentaram uma prevalência de 7,1% no grupo Duffy null e 50% entre os pacientes de fenótipo positivo. Apenas um paciente, que pertencia ao grupo de fenótipo Duffy positivo, apresentou GAT positivo. **Discussão:** Chamamos atenção para a alta prevalência do fenótipo Duffy null entre os indivíduos neutropênicos atendidos até a data em que os dados foram coletados. Embora o número da amostra não permita resultados com significado estatístico, observamos uma tendência à menor contagem de neutrófilos e hemoglobina nos pacientes com Fya e/ou Fyb positivos em comparação com indivíduos de fenótipo Duffy null, além de maior prevalência de infecções de repetição, úlceras orais e necessidade do uso de G-CSF.

### 152 PROTOCOLO GERENCIADO DE SEPSE EM SERVIÇO DE ONCO-HEMATOLOGIA E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA: DESFECHOS E RESULTADOS PRELIMINARES DE ESTRATÉGIA MULTIMODAL PARA MELHORIA DA ADESÃO AO PROTOCOLO INSTITUCIONAL E REDUÇÃO DE LETALIDADE

Ferreira DB, Marques FM, Santos MTD, Silva LLE, Teixeira RNL, Melillo KP, Goto JM, Giarolla I, Perobelli LLM, Becker OM

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

**Objetivo:** Avaliar adesão ao Protocolo de Sepses institucional e letalidade intra-hospitalar, em 14 e 30 dias após introdução de estratégia multimodal em serviço de Onco-Hematologia e TMO. **Métodos:** Estudo retrospectivo, feito em hospital público terciário do estado de São Paulo, Brasil. Em dezembro de 2018, foi iniciada estratégia multidisciplinar, com vistas a aumento da adesão ao protocolo de sepsis e redução de letalidade. A estratégia consistiu em: reelaboração de time de sepsis multidisciplinar, treinamento teórico e lúdico das equipes assistenciais, pré e pós-teste, lembretes visuais e *feedback* dos indicadores por unidades e por profissional, com elaboração de planos de ação. **Resultados:** Foram incluídos 155 e 80 pacientes nos períodos pré e pós-intervenção, com média de 58,5 e 59,6 anos e sexo feminino 54% e 53%, respectivamente. Nos dois períodos os diagnósticos de base mais frequentes foram linfoma não Hodgkin (27,1 e 27,5%), mieloma múltiplo (19,4 e 21,3%), leucemia mielóide aguda (13,5 e 13,8%) e leucemia linfocítica crônica (12,3 e 15%), sem diferença estatística. A frequência de pacientes em quimioterapia (58,7 e 68,8%) e neutropênicos (36,1 e 42,5%) foi semelhante nos dois períodos. Deles, 12% eram receptores de transplante de células progenitoras hematopoéticas no primeiro período e 15% no período pós-intervenção. A modalidade mais frequente foi transplante autólogo (9% e 10%) em ambos os períodos. Os principais focos infecciosos foram pulmonar (45,2% e 55%), abdominal (16,1% e 23,8%) e corrente sanguínea (13,5% e 11,3%). Entre as infecções microbiologicamente documentadas, os Gram negativos foram os mais frequentes (76,1% e 58,1%,  $p = 0,119$ ). Após intervenção, observamos redução da frequência de casos de choque séptico (32,3% para 20%,  $p = 0,048$ ), aumento na detecção de disfunção orgânica em até uma hora (55,5% para 77,5%,  $p = 0,001$ ), da coleta de lactato (81,9% para 92,5%,  $p = 0,029$ ), da coleta de hemoculturas antes do antimicrobiano (78,7% para 93,8%,  $p = 0,003$ ) e da adequação geral ao protocolo de sepsis (54,8% para 72,5%,  $p = 0,009$ ). Em relação aos desfechos avaliados, observamos menor tempo de internação hospitalar entre os sobreviventes (27,5 para 19,6 dias,  $p = 0,046$ ) e menor taxa de necessidade de ventilação mecânica (30,3% para 17,5%,  $p = 0,034$ ). Não encontramos diferença estatística na taxa de letalidade intra-hospitalar (54,2% para 45%,  $p = 0,182$ ) e em 30 dias (48,4% para 40%,  $p = 0,221$ ). Observamos tendência na redução da letalidade em 14 dias (36,1% para 25%,  $p = 0,084$ ). **Discussão:** Dados dos primeiros 6 meses de projeto multidisciplinar focado no aumento da adesão ao protocolo de sepsis institucional e redução da letalidade por sepsis e choque séptico em pacientes onco-hematológicos demonstraram melhoria nos indicadores de adesão ao protocolo. Não observamos redução significativa da letalidade intra-hospitalar e em 30 dias como esperado, o que pode estar relacionado à complexidade nos cuidados de pacientes onco-hematológicos. Contudo, observamos tendência na redução na taxa de letalidade em 14 dias, que estaria mais diretamente relacionada ao diagnóstico da sepsis. **Conclusão:** Apesar da detecção mais precoce da disfunção orgânica e melhoria na adesão ao protocolo de sepsis, não observamos redução na taxa de mortalidade intra-hospitalar e em 30 dias, o que pode estar relacionado às condições de base de pacientes onco-hematológicos.

### 153 QUIESCÊNCIA/MOBILIZAÇÃO DE CÉLULAS HEMATOPOÉTICAS INDUZIDAS POR POLIFENÓIS DO CHÁ VERDE ATRAVÉS DA MODULAÇÃO DO EIXO APC/EPCR/PAR-1

Torello CO, Paula EV, Shiraiishi RN, Santos I, Via FID, Pissarra M, Prax MA, Queiroz MLS, Saad STO

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

**Introdução:** Os mecanismos que regulam a quiescência e/ou mobilização de células-tronco hematopoéticas e seus progenitores (HSPC) da medula óssea para a circulação são rigidamente controlados para o fornecimento contínuo de células do sangue periférico. Entretanto, condições não fisiológicas ou de estresse, como infecções, podem acelerar esses mecanismos. **Objetivo:** Avaliar o efeito do GT no eixo trombina/PAR-1 e APC/EPCR/PAR-1. **Material e métodos:** Camundongos C57BL/6j, 6-8 semanas, foram tratados com extrato de GT (250 mg/kg) por via oral (gavagem) durante 7 dias e injetados (i.p.) no 7º dia com LPS (100 µg). O grupo controle recebeu o veículo e foi injetado com LPS. Após 24h da injeção de LPS, os animais foram anestesiados para coleta do sangue e em seguida foram sacrificados para coleta da medula. A expressão de PAR-1 e EPCR, produção de óxido nítrico (NO) e fosforilação da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) foram avaliadas nas HSPC por citometria de fluxo. A capacidade funcional da HSC foi avaliada através do ensaio de repopulação competitivo. A permeabilidade vascular foi estudada com azul de Evans. **Resultados:** GT elevou parcialmente a expressão reduzida de EPCR induzido pelo LPS nas LSK da medula ( $p < 0,05$ ), mas não afetou a expressão de PAR-1 nas células imaturas (LSK) e maduras circulantes. O ensaio com azul de Evans mostrou redução na permeabilidade vascular da medula dos animais injetados com LPS e tratados com GT. A produção de NO é ativada pela fosforilação da eNOS na Ser1177 e regulada negativamente pela fosforilação da eNOS na Thr495. GT reduziu a porcentagem de células LSK EPCR<sup>high</sup> da medula com níveis intracelulares elevados de NO ( $p < 0,05$ ) e induziu fosforilação de eNOS em Thr495. Para o ensaio de repopulação competitivo, animais doadores (C57BL/6j) foram tratados ou não com GT e injetados com LPS (grupo tratado: GT+LPS; grupo controle: LPS); células da medula dos doadores foram transplantadas (1:1) junto com células da medula dos competidores (B6.SJL-Ptprc<sup>a</sup>Pepr<sup>b</sup>/BoyJ) em receptores (B6.SJL-Ptprc<sup>a</sup>Pepr<sup>b</sup>/BoyJ) letalmente irradiados. Os receptores foram acompanhados por 16 semanas e a análise hematológica não revelou diferenças nos leucócitos, plaquetas ou níveis de hemoglobina circulantes. Maior % de células CD45+ proveniente do grupo GT+LPS ( $p < 0,05$ ) foi detectada no sangue dos receptores, assim como maior porcentagem de linfócitos T ( $p < 0,05$ ) e células mielóides ( $p < 0,05$ ). Após 16 semanas, os animais foram eutanasiados e detectamos maior porcentagem de LSK (ou HSC) e LSK EPCR<sup>high</sup> (ou LT-HSC) do grupo GT+LPS na medula dos receptores, embora apenas a porcentagem de LSK EPCR<sup>high</sup> foi estatisticamente diferente ( $p < 0,05$ ). **Discussão:** Nossos resultados indicam aumento na capacidade funcional da HSC dos animais tratados com GT e injetados com LPS, com aumento de células LSK EPCR<sup>high</sup> na medula, as quais são as células-tronco mais quiescentes, com alta capacidade de autorrenovação. O GT reduziu a expressão de EPCR e a produção de NO nas células imaturas, induzidos pelo LPS, exibiu um efeito anti-inflamatório que leva à manutenção da integridade da barreira e quiescência das células, o que foi corroborado pela redução na permeabilidade vascular. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o GT parece modular a quiescência/mobilização da HSPC através do eixo APC/EPCR/PAR-1.

### 154 REAÇÃO LEUCEMOIDE EM PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME – RELATO DE CASO

Mendes KBM, Scharff IC, Vicentim BS, Nascimento DGMD, Domingos LP, Scharff IC, Fernandes ES, Lenzi TRG, Oliveira AN

Hospital Regional de Cacoal, Cacoal, RO, Brasil

**Introdução:** Reação leuceмоide (LR) é definida por uma contagem de leucócitos periférica  $> 50.000/mm^3$ , assim chamada por simular os achados da leucemia. A investigação diagnóstica consiste na exclusão de leucemia mieloide aguda ou crônica, leucemia neutrofílica crônica e a detecção de uma causa subjacente. As principais causas de reações leucemoídes são infecções graves, intoxicações, doenças malignas, hemorragia grave ou anemia hemolítica. **Objetivo:** Relatar um caso de LR

em paciente portadora de anemia falciforme com abscesso de músculos ilíacos. **Relato de caso:** Paciente, 21 anos, com anemia falciforme, procurou serviço de saúde devido a febre (38°C), astenia, taquicardia, icterícia (3+/4+) e dispneia. Relatou pós-operatório de colecistectomia havia 12 dias. À admissão apresentava sinais de sepse, hipotensão e enchimento capilar lentificado nas extremidades. Ao exame abdominal, ferida operatória em quadrante superior direito com bom aspecto, sem sinais flogísticos ou dor à palpação. Exames laboratoriais: Hb 4,1 g/dL; Ht 11,1%; VCM 98,2; HCM 36,2; RDW 17,4; leucócitos  $48,1 \times 10^9/L$  (10% blastos, 1% mielócitos, 2% metamielócitos, 2% bastonetes, 13% segmentados), 28.375 linfócitos, 3.848 reativos; plaquetas de  $152 \times 10^9/L$ ; VHS 150 mm/1ª hora; bilirrubinas totais 6,4 mg/dL; bilirrubina direta 4,5 mg/dL; bilirrubina indireta 1,9 mg/dL; PCR 1/32; AST:52 U/L; ALT: 37 U/L; hemoculturas e urocultura negativas. Tomografia de abdome com aumento do número de linfonodos mesentéricos e fossa ilíaca direita, hepatomegalia e aumento volumétrico dos músculos ilíacos bilateralmente, com área hiperdensa que sugeria coleção hemorrágica infectada. Diante do quadro infeccioso evidente, com sinais de sepse e elevação dos marcadores inflamatórios, foi iniciada hidratação e antibioticoterapia, além de terapia transfusional. Em decorrência da pioria da leucocitose (66.800) e persistência dos episódios febris, optou-se por ampliar o espectro antimicrobiano. Feita punção guiada por USG para drenagem do abscesso nos músculos ilíacos bilateral, na qual foram retirados aproximadamente 15 mL de líquido sanguinolento apenas do lado esquerdo. Em decorrência da melhoria clínica e redução importante do abscesso dos músculos ilíacos, optou-se por manter tratamento conservador sem necessidade de intervenção cirúrgica. Como houve melhoria após tratamento de infecção, não houve necessidade de investigação para leucemias. Paciente recebeu alta e segue em acompanhamento ambulatorial há 6 meses assintomática. **Discussão:** Apesar de não ter mecanismos fisiológicos e imunológicos subjacentes totalmente esclarecidos, acredita-se que a expressão de alguns receptores encontrados nas infecções bacterianas, virais e fúngicas, ativam diferentes antígenos e impulsionam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como, por exemplo, IL1, IL3, IL6, IL8 E TNF, o que leva às alterações hematológicas. No caso em questão, foi definida a causa da LR como infecciosa, por apresentar melhoria com a terapêutica antimicrobiana e suporte clínico da doença de base. A LR é uma condição rara que pode ser um desafio e exigir uma cuidadosa avaliação diagnóstica diante da possibilidade de simular e ser confundida com leucemias. A avaliação diagnóstica é completada com a revelação da doença subjacente, que vai ajudar no planejamento da estratégia terapêutica ideal, que conta, principalmente, com avaliação clínica da prática diária.

### 155 RESPOSTA COMPLETA DE DOENÇA DE CASTLEMAN APÓS TRATAMENTO COM ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-CD20

Ramos LHA, Vale MR, Azevedo LGC, Moura LL, Ribeiro RBF, Caio ABS

Instituto Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

**Objetivo:** Relatar caso de paciente atendido no IHBDF com diagnóstico de doença de Castleman e que apresentou resposta completa após 4 ciclos de anticorpo monoclonal anti-CD20. **Material e métodos:** Revisão de literatura e de prontuário de paciente em seguimento no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal. **Relato de caso:** Paciente do gênero masculino, 25 anos, diagnosticado em 2016 com doença retroviral, em uso de TARV – 3TC/TDF/ATV/R (17/03/16), demais sorologias negativas. Nessa época apresentou adenomegalias em região cervical e axilar, biopsiadas (reacionais), com resolução espontânea. Ficou sem seguimento hematológico por aproximadamente 3 anos. Em março de 2019, quando apresentava CD4: 70 (anterior 224)/CV: indetectável, retornou ao serviço de Hematologia com adenomegalias difusas, febre diária, perda de peso e prurido refratário a anti-histamínicos. Tomografias evidenciaram linfonodomegalias difusas em região cervical, axilar, retroperitoneais e hepatoesplenomegalia. Feita biópsia e imuno-histoquímica com achados morfológicos e imuno-histoquímicos compatíveis com desordem linfoproliferativa com hiperplasia angiofolicular e plasmocitose interfolicular contendo células endoteliais HHV8+. Com o diagnóstico de doença de Castleman multicêntrica, o paciente recebeu protocolo de tratamento com 4 ciclos semanais de anticorpo monoclonal anti-CD20 de maio a junho de 2019. Em seguimento ambulatorial, apresentou resposta completa ao tratamento, com desaparecimento de adenomegalias cervicais e mediasti-

nais, ganho de peso, resolução do prurido e melhoria da qualidade de vida. **Discussão:** A doença de Castleman (DC), também chamada de hiperplasia linfonodal angiofolicular e hiperplasia linfonodal gigante, tem evolução geralmente benigna. É a condição não maligna que mais frequentemente envolve os linfonodos mediastinais e pode se apresentar na cabeça e no pescoço como uma adenopatia cervical de etiologia desconhecida. Está relacionada a múltiplas causas, inclusive o herpes vírus humano-8 (HHV-8) e o pênfigo paraneoplásico. Os pacientes com doença multicêntrica são tipicamente tratados com uma combinação de quimioterápicos e corticoterapia e têm um curso clínico mais variável, alguns casos respondendo bem e outros manifestam uma doença progressiva e eventualmente fatal. O anticorpo monoclonal anti-CD20 tem demonstrado uma ação importante em paciente com DC e HIV positivos, tanto em monoterapia quanto associados a outros agentes, com sobrevida global de até 95% em 2 anos. **Conclusão:** O anticorpo monoclonal anti-CD20 deve ser terapia considerada para tratamento de pacientes com DC e HIV positivos, tem uma taxa de reposta de sobrevida global e remissão superiores a 90% e 78%, respectivamente. Devido à menor toxicidade, pode ser usado em monoterapia e deve ser considerado quando há proposta de associação a outros agentes e a novos tratamentos propostos, como terapia alvo anti-IL6.

#### 156 RISK FACTORS FOR DEATH IN HEMATOLOGICAL NEOPLASM BEARERS THAT EVOLVE WITH FEBRILE NEUTROPENIA IN PERNAMBUCO REFERENCE SERVICE – BRAZIL

Loureiro AD<sup>a</sup>, Junior VRS<sup>b,c</sup>, Correia MCB<sup>b,c</sup>, Montarroyos UR<sup>d</sup>, Costa MFH<sup>b,c</sup>, Fontes LBC<sup>b,c</sup>, Correia CWB<sup>b,c</sup>, Azevedo JCAKE<sup>b,c</sup>, Vieira JO<sup>b,c</sup>, Araújo PSR<sup>b,e</sup>

<sup>a</sup> Hospital do Câncer de Pernambuco, Recife, PE, Brazil

<sup>b</sup> Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

<sup>c</sup> Liga Acadêmica de Hematologia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

<sup>d</sup> Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brazil

<sup>e</sup> Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brazil

**Background:** Febrile Neutropenia (FN) is the most frequent complication of cytotoxic chemotherapy and accounts for an increase in treatment morbidity and mortality. **Objectives:** Our aim was to identify among clinical, laboratorial and social factors, as well as factors related to underlying disease, which infer greater risk of intrahospital mortality during cytotoxic treatment of hematological neoplasia (HN) in individuals who develop febrile neutropenia at a reference service in Recife. **Material and Methods:** A retrospective cohort study involving patients who developed febrile neutropenia (FN) as a result of chemotherapy for HN at the Cancer Hospital of Pernambuco between January 2014 and June 2017. **Results:** It was identified that were independently related to death: presenting 3 or more episodes of febrile neutropenia corresponded to a 74% reduction in the risk of death; presenting renal failure as a consequence of an episode of febrile neutropenia increased the risk by 9.88 times, and infection by a gram-positive agent increased by 8.59 times the risk of death; pneumonia as a gram-positive agent associated with an episode of FN increased by 4.17 times the risk of death; duration of neutropenia greater than 7 days increased the risk by 3.56 times; a nadir of lymphocytes below 100 cel/dL caused an increase by 6.18 times and a CRP > 120 mg/dL resulted in an increase by 9.29 times without risk of intrahospital mortality. **Discussion:** The mortality rate found in this study (13.8% per episode) is higher than that described in the literature, which ranges from 6% to 10% in FN episodes in this population group. It was observed that three or more FN episodes were considered a protective factor. This fact may be due to most FN episodes occurring during the first or second chemotherapy cycle when a higher tumor burden is found and the organic reserve of the individual is more compromised. Pneumonia can be found in up to 15-25% of FN episodes and this finding can be associated with higher mortality. Individuals who had neutropenia lasting more than seven days were 3 times more likely to die than those who had neutropenias shorter than seven days. Gram-negative bacterial agents were the most frequently isolated in blood culture (76.47%). *Klebsiella* sp. and *Escherichia coli* were the most frequently rescued species. This data differs from the literature

which places a predominance in isolated gram-positive. It may be justified by the fact that we do not use antibacterial prophylaxis with quinolone agents as a means of containing the emergence of multidrug-resistant pathogens, as suggested in other studies. **Conclusion:** Among social, clinical, laboratory and related factors of the underlying disease, only clinical (number of FN episodes, acute renal failure) and laboratory factors (duration of neutropenia, nadir of neutropenia, nadir of lymphocytes, level of CRP and type of bacterial agent isolated in blood culture) infer independently greater risk of intrahospital mortality.

#### 157 SARCOMA HISTIOCÍTICO: RELATO DE CASO

Filho SLAL<sup>a</sup>, Botelho LFB<sup>a</sup>, Fernandes AS<sup>a</sup>, Araújo MGMC<sup>a</sup>, Teixeira MMP<sup>a</sup>, Gomes BN<sup>a</sup>, Franca KAN<sup>a</sup>, Medeiros MCA<sup>b</sup>, Brito AS<sup>a</sup>, Fernandes AAS<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

**Introdução e objetivo:** O sarcoma histiocítico é uma entidade rara cujo comportamento biológico ainda é pouco conhecido. Essa neoplasia pouco frequente é formada por histiócitos do tipo não Langerhans. Com apenas poucos casos descritos na literatura. Os autores têm por objetivo relatar um caso de sarcoma histiocítico. **Material e métodos:** Estudo transversal, tipo relato de caso com dados retirados do prontuário e documentação fotográfica das lesões, após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente. **Relato de caso:** Paciente masculino, 61 anos, apresentou lesão em músculo peitoral maior direito de 4,5 x 3,5cm, medida por ressonância nuclear magnética, sem outras queixas. Como comorbidade pôde-se listar apenas a hipertensão arterial sistêmica. Fez ressecção completa da lesão com margens cirúrgicas livres. O resultado da biópsia demonstrou neoplasia indiferenciada, exame imuno-histoquímico revelou positividade para CD68, CD45 e KI-67 em torno de 70%, além de negatividade para CD1a, S100, MPO, ALK, CD3, CD15, CD19; fechou-se o diagnóstico de sarcoma histiocítico. Foi feito, então, um PET-CT para estadiamento, que não mostrou outra área suspeita. Em relação aos exames laboratoriais, foram feitos: hemograma, bioquímica completa, sorologias para hepatites e HIV, ferritina e B2-microglobulina, todos com resultados que não demonstraram alterações. Estadiado como lesão única e totalmente ressecada, optou-se por apenas observar. Paciente segue em remissão até a data deste relato. **Discussão:** O sarcoma histiocítico é uma entidade muito rara, com poucas centenas de casos descritos. Pode correr em qualquer faixa etária e não há fatores de risco conhecidos. Acredita-se que a célula de origem seja um fagócito mononuclear, pode ocorrer isoladamente ou em associação com outros tumores. Não há alteração genética característica. A apresentação clínica mais comum é de massa única em pele, tecidos moles ou intestino, mas que pode acometer qualquer órgão do organismo humano. O diagnóstico requer biópsia com imuno-histoquímica (que será positiva para CD68 e negativa para S100 e CD1a), além de exclusão de outras doenças histiocitárias, como doença de Erdheim-Chester (essa com macrófagos espumosos bem característicos na histopatologia). Não há tratamento consensual. Contudo, em situações como a apresentada, a ressecção cirúrgica adequada, quando viável, pode ser eficaz. Outras opções são a radioterapia e quimioterapia. Mesmo com doença localizada e ressecada, o paciente deve fazer seguimento rotineiro, pois recaídas são comuns. **Conclusão:** Sarcoma histiocítico é doença rara. O diagnóstico histopatológico associado à imuno-histoquímica é fundamental. O manejo deve ser individualizado; não há padrão-ouro de tratamento.

#### 158 SÍNDROME DE ATIVAÇÃO MACROFÁGICA (SAM) NO ADULTO

Santos MFA, Oliveira HM, Costa AL, Caro NDPY, Freire GVC, Costa MR  
Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil

**Objetivos:** Revisar critérios de diagnóstico e tratamento da SAM. **Material e métodos:** Relato de caso e revisão bibliográfica. **Relato de caso:** JNSC, 28 anos, diagnóstico havia 6 meses de espondiloartropatia periférica, tratamento com sulfassalazina sem resposta clínica, proposta de mudança para imunobiológico. Apresentou quadro agudo de febre, mialgia, dor abdominal, rash cutâneo difuso e teve crise convul-

siva tônico-clônica generalizada. Exames: Hb 9,4, Gl 17.800, L 12.104, PLQ 52.000, LDH 1.229 (Ref 214), TGP 271, TGO 243, BT 4,0/D 2,28/1 1,78, GGT 456, RNI 1,29, PTTA 27/26, fibrinogênio 65, ferritina 1.060, função renal, ionograma sem alterações, ultrassom de abdome, hepatoesplenomegalia leve, ressonância e tomografia de crânio sem anormalidades, líquido (475 células; 57% linfócitos; Gram, pesquisa de fungo e culturas negativas; imunofenotipagem linfocitose policlonal T), hematoscopia de sangue periférico sem esquizócitos, mielograma normocelular, citomorfologia nas 3 séries normal, ausência de hemofagocitose, células neoplásicas ou parasitos, imunofenotipagem linfocitose T com inversão CD4/CD8, ecocardiograma sem vegetações ou trombos, hemoculturas, uroculturas e sorologias negativas (HBSAG; HCV; HIV; CMV; EBV; VDRL; herpes; HTLV; leptospirose), Coombs direto negativo, haptoglobina normal, FAN, RNP, anti-KLM1, antímúsculo liso, antimitocôndria, fator reumatoide negativos, complemento C3 e C4, alfa 1 anti-tripsina, alfafetoproteína normais. Evoluiu com instabilidade hemodinâmica e ventilatória. Feita hipótese diagnóstica de SAM secundária a doença autoimune, foram instituídos tratamento vasopressor, ventilação mecânica e pulsoterapia com corticoesteroide e imunoglobulina humana venosa (1 g/kg/dia x 2 dias), com resposta clínica e laboratorial progressivas, recebeu alta hospitalar após duas semanas. **Discussão:** A linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) é uma síndrome de ativação imune patológica que ocorre tanto na forma hereditária (“primária”) quanto na forma esporádica (“secundária”), a primeira é mais frequente e manifesta-se principalmente na infância, mas pode ser diagnosticada em pacientes de todas as idades. Na forma hereditária, o diagnóstico é feito pela presença de mutação em genes específicos e por critérios clínicos laboratoriais propostos pela *Histiocyte Society*. Gatilhos para iniciar a hiperativação imune podem incluir infecções, vacinações, malignidades, medicamentos e doenças reumatológicas. Quando a LHH ocorre em um contexto de distúrbio reumatológico, é denominada SAM. Trata-se de uma complicação grave, com acometimento multisistêmico e deve ser tratada como uma emergência médica. Embora os aspectos clínicos e patológicos sejam semelhantes, os critérios diagnósticos para LHH não são úteis para diagnosticar SAM, o que reflete a dificuldade diagnóstica e a necessidade de desenvolvimento de critérios clinicamente aplicáveis na população reumatológica adulta. Polimorfismos ou mutações heterozigóticas nos genes associados à forma hereditária devem ser pesquisados nesses pacientes, para antever o risco de recorrência. **Conclusão:** SAM é uma complicação rara e potencialmente fatal. Suspeitar desse diagnóstico é o primeiro passo para o início imediato de tratamento específico. Isso é imprescindível para desfechos clínicos mais favoráveis, numa condição clínica de ocorrência rara, apresentação variável e achados inespecíficos.

### 159 SÍNDROME DE ATIVAÇÃO MACROFÁGICA EM PACIENTE COM DOENÇA DE STILL: RELATO DE CASO

Utsch PRC, Tavares RB, Souza GRM, Silva JF, Junior IOF, Drumond V, Ferreira DMS, Ferreira AA

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

**Introdução:** A síndrome de ativação macrofágica (SAM) é uma desordem linfo-histiocítica, hemofagocítica, em que há hiperestimulação prolongada do sistema imunológico, aumento da atividade de macrófagos e redução da atividade de células NK. Associa-se a doenças autoimunes e infecciosas, cursa com alta letalidade, já que seu diagnóstico muitas vezes é feito de forma tardia. Na doença de Still os sinais e sintomas de SAM se confundem com os da doença de base; são necessários critérios bem definidos para sua diferenciação. **Objetivo:** Relatar um caso de SAM em paciente com doença de Still. **Relato de caso:** Mulher de 29 anos, com quadro inicial de febre, exantema maculopapular e odinofagia, tratada como amigdalite. Duas semanas depois evoluiu com febre persistente, esplenomegalia, artrite e rash cutâneo. Exames evidenciaram fator reumatoide negativo, FAN positivo em baixos títulos e VHS 10 mm (1ª hora). Aventada a hipótese de doença de Still, a paciente foi medicada com prednisona 40 mg/dia e hidroxilcloroquina 400 mg/dia com melhora clínica. Meses mais tarde a paciente apresentou anemia (Hb 10,5 g/dL), plaquetopenia (80.000/mm<sup>3</sup>) e evoluiu com febre, queda do estado geral, sangramento gastrointestinal, pioria da anemia e da plaquetopenia, fizeram-se necessárias transfusões de plaquetas. Exames dessa ocasião: Hb 7,2 g/dL, leucometria 3.460/mm<sup>3</sup> (mielócito 1%, metamielócito 2%, bastões 8%, segmentados 52%, linfócitos 27%, monócitos 6%), pla-

quetas 11.210/mm<sup>3</sup>, TGO 106 UI/L, TGP 50 UI/L, LDH 4.154 UI/L, ferritina > 2.000 ng/mL, triglicérides 450 mg/mL e mielograma com sinais de hiperatividade macrofágica. Apresentava ainda hepatoesplenomegalia em exame ecográfico e evoluiu com cefaleia e letargia. Foi iniciado tratamento com metilprednisolona, ciclosporina e imunoglobulina endovenosa com bons resultados clínicos e laboratoriais. **Discussão:** A SAM apresenta-se classicamente com hepatoesplenomegalia, febre persistente, linfonodomegalias e manifestações hemorrágicas. Achados laboratoriais incluem citopenias, hiperferritinemia e coagulopatia. A incidência é subestimada, pois muitas vezes o diagnóstico não é feito. A patogênese não é conhecida, mas sabe-se que há redução na atividade das células NK por aumento de IL-6 e alterações na via citolítica, devido à ativação prolongada do sistema imune. Por se manifestar em contexto de quadros infecciosos ou autoimunes, os critérios diagnósticos, clínicos e laboratoriais podem ser confundidos com aqueles da doença de base. São usados para diferenciar a presença de SAM na vigência de doença de Still: VHS baixo ou desproporcional (consumo de fibrinogênio), cefaleia e letargia, sangramento de mucosas associado a plaquetopenia, triglicérides elevado, além de hemofagocitose em mielograma. O reconhecimento precoce é fundamental. No caso relatado, a paciente apresentava tanto critérios clínicos quanto laboratoriais de SAM e, tratada rapidamente, teve evolução clínica favorável. **Conclusão:** A SAM tem baixa incidência; contudo, é subdiagnosticada. O diagnóstico e o tratamento precoces modificam sua morbimortalidade. Com sinais e sintomas que muitas vezes se confundem com os da doença de base, deve-se atentar para a presença de SAM nos processos de agudização e/ou ativação de doenças autoimunes.

### 160 SÍNDROME DE ERDHEIM-CHESTER: RELATO DE CASO

Chaves WS, Rivero KD, Schulz R, Soares TB, Fenili AC, Vidor S

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

**Objetivo:** Relatar um caso de síndrome de Erdheim-Chester, uma doença rara. **Material e métodos:** Relato de caso de paciente atendido em hospital de referência no tratamento de doenças hematológicas no sul do Brasil. **Relato de caso:** LB, masculino, 54 anos, previamente hígido. Iniciou com lesão periorbitária direita em 2017 com aspecto de xantelasma associado a edema local e ptose mecânica, em associação à presença de linfonodomegalia cervical indolor ipsilateral. Procurou vários atendimentos médicos sem chegar a um diagnóstico. Em fevereiro de 2018, fez biópsia da lesão que foi compatível com xantelasma. Em abril de 2018, iniciou com quadro de perda de peso (8 kg) e fraqueza generalizada. Em junho deste ano, foi internado para investigação do quadro consumptivo e da lesão periorbitária. Feita imuno-histoquímica da biópsia prévia que demonstrou infiltração xantogranulomatosa compatível com síndrome de Erdheim-Chester. Iniciou terapia com prednisona 60 mg/dia pela equipe da oftalmologia. Após foi encaminhado à hematologia, onde foi indicado uso de Interferon alfa. Nos exames de imagem não havia evidência de doença óssea. Atualmente, encontra-se em desmame de prednisona e está no 3º mês de Interferon alfa 5.000.000 UI 3x/semana. Está estável, com melhora dos sintomas constitucionais. **Discussão:** A doença de Erdheim-Chester (DEC) é um distúrbio histiocitário não relacionado a células de Langerhans raro, mais comumente caracterizado por lesões osteoescleróticas multifocais dos ossos longos, demonstra placas de histiócitos espumosos à biópsia, com ou sem infiltração histiocitária de tecidos extraesqueléticos. A DEC é mais comum em adultos com média ao diagnóstico de 53 anos e ligeira predominância masculina. A apresentação clínica varia; a maioria dos pacientes com DEC terá envolvimento ósseo no momento do diagnóstico e a grande maioria também terá pelo menos um sítio de envolvimento não ósseo. O diagnóstico é dado com base na avaliação patológica do tecido envolvido. O tratamento não é indicado a todos. Devem ser tratados pacientes com sintomas decorrentes da doença. O tratamento com interferon alfa é a opção preferencial para pacientes com DEC recém-diagnosticada e sintomática. A duração do tratamento não é clara, mas os pacientes geralmente são tratados até que ocorra progressão da doença ou efeitos colaterais intoleráveis. O prognóstico é ruim. Algumas séries de casos de pacientes tratados com Interferon relataram taxas de sobrevida global em cinco anos de aproximadamente 70%. **Conclusão:** A síndrome de Erdheim-Chester é uma desordem rara com poucos casos relatados na literatura. Trata-se de uma

doença incurável e com sobrevida baixa. Para o diagnóstico, são necessários alto grau de suspeição e um patologista experiente.

### 161 SÍNDROME DE WEIL COM REAÇÃO LEUCOERITROBLÁSTICA: RELATO DE CASO

Lobão-Costa AS, Ramos FLP

Instituto Evandro Chagas, Belém, PA, Brasil

**Introdução:** A leptospirose é uma doença de amplo espectro clínico, pode apresentar desde a forma oligossintomática até a forma mais grave conhecida como síndrome de Weill, que pode cursar com grave comprometimento hepatorenal e sangramentos importantes, capazes de levar o paciente a óbito em curto tempo, por insuficiência renal aguda e por sangramentos de grande intensidade, ou mesmo por comprometimento fulminante do fígado. **Relato de caso:** Vendedor ambulante de 23 anos, procedente de Ananindeua, Pará, foi-nos encaminhado de uma UPA desse município em 14 de janeiro de 2019, com quadro constituído de febre elevada iniciada havia 12 dias, acompanhada de mialgias, cefaleia, vômitos pós-prandiais e prostração. Nos dois primeiros dias apresentou hemoptise. No terceiro dia surgiram icterícia e colúria. Com o evoluir do quadro, a mialgia intensificou-se a ponto de, em poucos dias, começar a dificultar a deambulação em função de dores nas panturrilhas. Ao exame físico o paciente apresentava estado geral comprometido. Tinha icterícia (olhos e pele amarelados – ++++/ 4+) e urina escura. O abdome era doloroso à palpação profunda difusamente. Não tinha visceromegalia. As panturrilhas, assim como toda musculatura de grande porte, estavam dolorosas à compressão com as mãos. Foram solicitados exames hematológicos, bioquímicos e sorológicos, que revelaram um franco comprometimento hepático (BT: 33,30 mg/dL, BD: 29,78 mg/dL, BI: 3,52 mg/dL, GGT: 216 U/L, TGO: 87 U/L, TGP: 170 U/L) e renal (ureia: 243,0 mg/dL, creatinina: 3,40 mg/dL em 14/01/2019; ureia: 59 mg/dL e creatinina: < 0,20 em 12/01/2019). A sorologia para leptospirose foi reagente (1/800), hemocultura, gota espessa, sorologia para doença de Chagas e para febre amarela foi negativa. Ainda na UPA o paciente iniciou tratamento com ceftriaxona. Uma semana depois, ainda se encontrava na ala de isolamento da UPA. O estado geral era bom. Ainda estava icterico, mas a urina havia clareado. Estava sem febre havia sete dias, desde que começara a receber o antibiótico. Os resultados bioquímicos melhoraram (BT: 5,56 mg/dL, BD: 5,40 mg/dL, BI: 0,16 mg/dL, GGT: 92 U/L, creatinina: 0,86 mg/dL), bem como o hemograma (em 14/01/2019: leucócitos – WBC – 53.000/mm<sup>3</sup>, HB: 7,5 g/dL 16 eritroblastos em 100 leucócitos, desvio à esquerda até promielócitos; em 21/01/2019: WBC: 10.010/mm<sup>3</sup>, HB: 8,1 g/dL). **Discussão e conclusão:** Por se tratar de doença bacteriana, é natural esperar um hemograma com leucocitose à custa de neutrofilia, pode ou não apresentar desvio à esquerda. Mas neste caso o hemograma mostrou-se incomum: revelou a gravidade da infecção, com uma intensa leucocitose (53.000/mm<sup>3</sup>) e presença de precursores granulocíticos até promielócitos, semelhante ao hemograma em casos de leucemia mieloide crônica. Contudo, a presença de eritroblastos e da policromasia em decorrência das hemorragias, o desvio à esquerda escalonado sem basofilia ou eosinofilia, os exames bioquímicos e sorológicos, bem como a clínica apresentada, demonstraram claramente tratar-se de um caso atípico de leptospirose grave, que cursou com reação leucoeritroblástica.

### 162 SÍNDROME DRESS ASSOCIADA A SULFASSALAZINA: RELATO DE CASO

Drumond V, Ferreira DMS, Utsch PRC, Tavares RB, Souza GRM, Silva JF, Junior IOF, Ferreira AA

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

**Objetivo:** Revisar a literatura sobre síndrome DRESS, discutir aspectos clínico-laboratoriais, critérios diagnósticos, diferenciais e tratamento a partir de um relato de caso, com vistas à raridade e potencial morbimortalidade associada. **Material e métodos:** Revisão de prontuário e pesquisa no Medline, Embase e SciELO com as palavras-chave: “DRESS”, “eosinophilia”, “drug hypersensitivity”, “systemic symptoms”. **Relato de caso:** Mulher, 30 anos, branca, com história de que havia 7 dias apresentou odinofagia, hiperemia conjuntival, edema e prurido palpebrais. Iniciou uso de amoxicilina após consulta em UPA.

Após 24 horas associaram-se febre e rash morbiliforme pruriginoso, de progressão crânio-caudal. Com hipótese de dengue, foi hidratada e liberada da UPA. Evoluiu com dor abdominal difusa, vômitos, icterícia, colúria, acolia fecal e dispneia intensa, quando foi internada no HU-UFJF. À admissão relatava que 4 semanas antes do quadro havia usado sulfassalazina para tratamento de artrite reumatoide de diagnóstico recente. Mostrava-se anasarcada e icterica, com exantema morbiliforme difuso, descamativo e petequeal e linfonodos cervicais com cerca de 1 cm, fibroelásticos, móveis e indolores. Laboratório com leucocitose (31.980/mm<sup>3</sup>), linfocitose (12.152/mm<sup>3</sup>) e atipia linfocitária, ALT 749 UI/L, AST 228 UI/L, fosfatase alcalina 935 UI/L, GGT 1189 UI/L, hiperbilirrubinemia mista, TAP 20 seg e albumina 2,6 g/dL. Sorologias para HIV, hepatites virais, EBV, CMV, toxoplasmose e dengue, além da triagem reumatológica, foi negativa. Exames de imagem revelaram derrames pleural, pericárdico e ascite. Aventada a hipótese de síndrome DRESS, a paciente foi tratada com prednisona com melhora do quadro e sem recorrência até o momento. **Discussão:** A síndrome DRESS é definida por reação de hipersensibilidade a drogas associada a erupção cutânea, achados hematológicos (eosinofilia e/ou linfocitose atípica), linfadenopatia e lesões orgânicas. É rara (0,9/100.000 na população geral e 1-5/10.000 em expostos a drogas), porém a mortalidade chega a 10%, o que justifica o relato deste caso. Pode haver predisposição genética para DRESS e essa associa-se a drogas como anticonvulsivantes, alopurinol e sulfonamidas em 80% dos casos. A fisiopatogenia inclui expansão de células T específicas à droga e reativação viral. Após a latência de 2-8 semanas da exposição, a clínica inclui: exantema > 50% da superfície corporal, crânio-caudal, descamativo, com edema facial; sintomas sistêmicos (febre, mialgia); linfadenopatia (30%-60% dos casos); leucocitose (com eosinofilia > 700/mm<sup>3</sup>), linfocitose com atipia, aumento de ALT, reativação viral; envolvimento orgânico, frequentemente hepatite, nefrite e pneumonite/derrame pleural. O diferencial inclui Stevens-Johnson, pustulose exantemática generalizada aguda, síndrome de Sézary, lúpus agudo, síndromes hipereosinofílicas e linfoma de células T angioimunoblástico. O tratamento é a suspensão da droga, suporte e uso de corticoides (prednisona 0,5-2 mg/kg). O prognóstico após a suspensão do medicamento é a recuperação em até 3 meses, mas pode haver recidivas e maior suscetibilidade a novas reações a drogas. Meses a anos após a defervescência do quadro, há relatos de início de doenças autoimunes. **Conclusão:** Apesar de rara, polimórfica e com manifestações inespecíficas, a síndrome DRESS tem elevada morbimortalidade e necessita de diagnóstico acurado e tratamento precoce.

### 163 SOROPREVALÊNCIA DA DOENÇA DE CHAGAS EM CANDIDATOS A DOAÇÃO DE SANGUE NO INSTITUTO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO AMAPÁ (HEMOAP), DE JANEIRO DE 2015 A SETEMBRO DE 2018

Silva JLL<sup>a</sup>, Silva LGMN<sup>a</sup>, Almeida RRP<sup>a</sup>, Filho JSSR<sup>b</sup>, Ponte WRPA<sup>b</sup>, Silva VV<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto Macapaense do Melhor Ensino Superior (IMMES), Macapá, AP, Brasil

<sup>b</sup> Instituto de Hematologia e Hemoterapia do Amapá (HEMOAP), Macapá, AP, Brasil

**Objetivo:** O conhecimento do perfil epidemiológico de casos reagentes ao T. cruzi entre candidatos a doação de sangue pode fortalecer ações em hemovigilância e auxiliar na prevenção da doença. Dessa forma, este estudo buscou analisar a soroprevalência da doença de Chagas em candidatos a doação de sangue no Instituto de Hematologia e Hemoterapia do Amapá (Hemoap), de janeiro de 2015 a setembro de 2018. **Material e métodos:** Pesquisa de cunho retrospectivo e abordagem quanti-qualitativa, na qual foi analisado o banco de dados com os registros dos candidatos a doação de sangue junto ao Hemoap no período em questão, com sorologias reagentes à doença de Chagas. A partir disso, obtiveram-se as variáveis mês de diagnóstico, idade localidade e sexo. Os dados foram trabalhados no software Biostat v.5.0. **Resultados:** A prevalência de sorologia reagente para doença de Chagas na triagem de doadores foi de 0,12%, em relação ao total de candidatos a doação de sangue, e 4,14% em relação aos candidatos inaptos a doar sangue. O perfil epidemiológico encontrado apontou maior frequência no sexo masculino, entre 18 e 37 anos, residentes em Macapá, entre julho e agosto. **Discussão:** De forma geral, a prevalência da doença de Chagas entre o total de candidatos a doação de sangue foi pequena

quando comparado a outros resultados, como o de Pedroso et al. (2016), que obteve prevalência de 4% no Rio Grande do Sul. De acordo com a Superintendência da Zona Franca de Manaus (Suframa) (2013), o período de pico da safra do açaí na Amazônia ocorre entre julho e agosto, convergindo com os resultados encontrados. Costa (2014) comenta que a prevalência da infecção em uma população depende diretamente da cultura, dos aspectos socioeconômicos e das regiões endêmicas. A cultura alimentar, surtos esporádicos da doença no estado e o fato das pessoas entre 18 a 37 anos estarem dentro da faixa etária correspondente a um período de intensa atividade podem ter sido um conjunto facilitador para a infecção. De acordo com Santos e Pereira (2017), desde 2010 Macapá tem sido a cidade com maior número de casos da doença de Chagas no Amapá, seguida por Santana. Logo, os casos diagnosticados pelo Hemoap entre 2015 e 2018 correspondem, em boa parte, à epidemiologia regional da doença de Chagas, uma vez que as maiores prevalências ocorreram nesses municípios. O processo de urbanização das cidades de Macapá e Santana pode ter favorecido a disseminação da doença de Chagas, bem como o fato da existência de áreas de proteção ambiental nas cidades, o que favorece o cenário para o vetor. Os homens se mostraram maioria entre os casos reagentes durante todo o período analisado. Esse fato pode ser usado para a verificação do comportamento sociocultural dos homens infectados, a fim de adicionar mais critérios de análise durante o processo de triagem. **Conclusão:** As ações e o controle de qualidade feitos pelo Hemoap em hemovigilância têm surtido efeito positivo, porém é necessário o desenvolvimento de mais categorias informativas no processo de triagem dos doadores, com o objetivo de melhorar o perfil epidemiológico e facilitar a descoberta da origem de contaminações pelo *T. cruzi* pelos órgãos de vigilância em saúde e sanitária.

#### 164 UTILIZAÇÃO DE METAGENÔMICA NO DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS HEPÁTICOS EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM REMISSÃO

Garnica M<sup>a,b</sup>, Oliveira PV<sup>b</sup>, Luz R<sup>b</sup>, Lontra M<sup>b</sup>, Sanguedo L<sup>b</sup>, Pierroti LC<sup>c</sup>, Ramos J<sup>c</sup>, Valentim MR<sup>b</sup>, Chebabo A<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Complexo Hospitalar de Niterói, Niterói, RJ, Brasil

<sup>c</sup> Diagnóstico das Américas, Brasil

**Introdução:** O teste Karius identifica DNA livre (cfDNA) microbiano de bactérias, vírus, fungos e protozoários no plasma por sequenciamento de nova geração (NGS) e pode auxiliar no diagnóstico de infecções profundas em pacientes imunossuprimidos e em pacientes nos quais as metodologias convencionais não conseguem identificar o agente etiológico. **Objetivo:** Descrever caso de febre persistente e nódulos hepáticos em paciente com leucemia mieloide crônica em remissão com o uso do Karius para diagnóstico etiológico. **Caso clínico:** Mulher, 38 anos, com leucemia mieloide aguda em remissão completa após indução e 2 ciclos de quimioterapia de intensificação. Fez neutropenia febril nos 3 ciclos, sem isolamento microbiológico, e usou fluconazol profilático nos 2 primeiros ciclos. Após 3 meses da quimioterapia, iniciou quadro de febre diária e mal-estar, tomografia computadorizada (TC) visualizou lesões sólidas em parênquima hepático e hemoculturas negativas. Iniciado cefepime, sem resposta. Biópsia hepática com infiltrado inflamatório misto não granulomatoso, ausência de elementos neoplásicos ou fúngicos, com Grocott negativo. Iniciado voriconazol pela hipótese de candidíase disseminada crônica. Após 2 meses de tratamento antifúngico, manteve-se febril e TC evidenciou aumento das lesões pré-existentes, novas lesões em fígado e em baço. Nível sérico de voriconazol em faixa terapêutica. Nova biópsia hepática não identificou agente etiológico no histopatológico ou nas culturas. Troca do antifúngico para caspofungina e coletado sangue para teste Karius que identificou *Candida tropicalis*. Mantido caspofungina e decidido aguardar evolução clínica e repetir TC. Após 3 meses, melhoria da febre e TC com redução significativa das lesões hepáticas. Paciente aguarda transplante de medula óssea. **Discussão:** Metagenômica, com sequenciamento de cfDNA no plasma por NGS, apresenta potencial para diagnosticar grande variedade de agentes etiológicos de infecções profundas. No caso apresentado, Karius ajudou a confirmar a hipótese de candidíase disseminada crônica tardia por *C. tropicalis* não responsiva a voriconazol. Como não houve crescimento fúngico nas hemoculturas e no material biopsiado, a confirmação diagnóstica pelo Karius evitou que a paciente fosse submetida a novos procedimentos invasivos e, com o diagnóstico etiológico confirmado, permitiu que a equipe médica pudesse

aguardar a resposta terapêutica com o uso da caspofungina e contribuiu para a evolução favorável para o caso.

#### LINFOMA DE HODGKIN

##### 165 AVALIAÇÃO DO PERFIL DE INTERNAÇÕES HOSPITALARES POR LINFOMA DE HODGKIN DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Lopes LS, Viana LS, Gandur MP, Rosa RBDR, Rodrigues DMF, Lopes VF, Macedo TLS, Gonçalves JRS, Boechat TO, Reis BCC

Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil

**Introdução:** Linfomas são neoplasias de células linfóides, com origem nas células B e desenvolvimento de massa tumoral nas cadeias linfólicas. São morfologicamente divididos em linfomas de Hodgkin (LH) e não Hodgkin. Os fatores de risco envolvem história familiar, imunossupressão em caso de transplante de órgãos, doenças autoimunes, exposição à radiação e herbicidas e doenças infecciosas. Geralmente, apresentam sintomas B, como febre, perda de peso e sudorese noturna. O diagnóstico do LH clássico é feito pela identificação das células Reed-Sternberg através da imuno-histoquímica. Entre os diagnósticos diferenciais, estão linfoma B rico em células T, linfoma primário mediastinal de células grandes B, linfadenopatia de origem viral e metástases. As principais causas de internação abrangem sepse, insuficiência respiratória, acometimento neurológico e cardiovascular. **Objetivo:** Analisar dados epidemiológicos da prevalência de casos de LH no estado do Rio de Janeiro. **Metodologia:** Coleta observacional, descritiva e transversal dos dados disponíveis no Datasus de janeiro/2009 a março/2019, avaliou número de internações e de óbitos e distribuição de dados quanto à etnia e ao sexo. **Resultados:** No período avaliado, houve 2.841 internações no estado do Rio de Janeiro por LH, o que corresponde a 13,3% da casuística do Sudeste, a região com maior proporção de internações por essa causa, 48,9% dos casos do país. Das internações ocorridas no Rio de Janeiro, 1.515 foram registradas no sexo masculino. A prevalência em homens e mulheres aumentou progressivamente até a faixa de 20 a 29 anos (individualmente, 27,5% e 31,5% da quantidade de casos totais em ambos os gêneros, respectivamente); a mesma faixa etária foi a mais acometida, com 29,3%. Com relação à cor dos acometidos, houve predomínio da branca (42,7%). No mesmo período, ocorreram 197 óbitos por LH no estado, com a faixa de 60 a 69 anos em primeiro lugar, com 19,2%. **Conclusão:** Infere-se que há maior prevalência de internações hospitalares na região Sudeste; o estado do Rio de Janeiro está em terceiro lugar, atrás de São Paulo e de Minas Gerais. Além disso, ficou evidenciado que os jovens, entre 20 e 29 anos, e as pessoas de cor branca são os mais afetados. Desse modo, faz-se necessário uma atenção especial de gestão para que haja uma capacitação da equipe de saúde, a fim de que saiba reconhecer a doença e suas peculiaridades de forma rápida e eficaz, e uma melhor infraestrutura hospitalar, para reduzir, assim, a morbimortalidade dessa doença tão prevalente.

##### 166 DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EM SUSPEITA DE RECIDIVA DE LINFOMA DE HODGKIN

Guimarães Trindade LC, Alves FM, Ronconi AC, Medeiros GRO, Menezes I, Marchesini R, Nabhan SK, Sola CBDS, Spinelli BFB

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

**Introdução:** Tuberculose é uma doença emergente no Brasil, com 72 mil novos casos diagnosticados em 2017 e a principal causa de óbito, entre as doenças definidoras de Aids, em pacientes portadores do vírus HIV. Desse modo, deve ser lembrada como diagnóstico diferencial, inclusive em casos de linfonodomegalia (LNM) generalizada a esclarecer. Descartar essa hipótese é particularmente importante em suspeitas de linfoma, pela natureza imunossupressora do tratamento quimioterápico. **Objetivo:** Relatar o caso do diagnóstico de tuberculose em paciente HIV positivo e tratamento prévio para linfoma de Hodgkin. **Relato de caso:** RRM, 43 anos, sexo masculino, diagnóstico de HIV desde 2008. Fez protocolo com antiretrovirais por 5 anos, mas abandonou o tratamento pelos efeitos colaterais das medicações. Atendido em junho/15 pelo

serviço de Infectologia do CHC-UFPR-EBSERH, relatava lesões cutâneas pruriginosas e rouquidão havia 6 meses. Evoluiu com LNM em região cervical anterior, supraclavicular e inguinal esquerdas. Tomografia computadorizada: múltiplas LNM mediastinais, supraclaviculares, retroperitoneais bilaterais, bem como ilíacas e inguinais, bilateralmente. Biópsia do linfonodo e medula óssea demonstraram linfoma de Hodgkin clássico de apresentação interfolicular – EC IV. Recebeu 6 ciclos de ABVD até agosto/2017 e obteve resposta metabólica completa pelo PET-CT. Em fevereiro/19, surgimento de múltiplas LNM supra e infradiaphragmáticas com discreta acentuada atividade glicolítica compatíveis com processo neoplásico/linfoproliferativo em atividade (SUV máx. 12,3). Pela hipótese de recidiva do linfoma, decidiu-se fazer uma nova biópsia. Durante a internação, em maio/19, ele relatava sudorese noturna, dispneia aos esforços habituais e tosse matinal produtiva havia 3 meses, além de perda ponderal de 7 kg no período. Ao exame, LNM palpáveis em cadeias cervical anterior, axilar e inguinal direitas, móveis, fibroelásticos e indolores. Pelo quadro respiratório há mais de 3 semanas, além da biópsia, optou-se por fazer coleta de pesquisa de BAAR no escarro, TC de tórax e teste de Mantoux. A pesquisa foi negativa e a tomografia não apresentava lesões sugestivas de tuberculose, mas a prova tuberculínica se mostrou positiva (20 mm). A biópsia evidenciou linfadenite granulomatosa tuberculoide com necrose caseosa, confirmou o diagnóstico de tuberculose ganglionar. Iniciou-se o tratamento com esquema RIPE e o paciente está atualmente em acompanhamento pelos serviços de infectologia e hematologia com excelente resposta clínica. **Conclusão:** Dado o grande número de casos registrados no Brasil, é importante sempre considerar tuberculose como diagnóstico diferencial nas linfonodomegalias, mesmo em pacientes com diagnóstico prévio de doenças linfoproliferativas malignas, e especialmente naqueles portadores do vírus HIV pela sua letalidade nesse grupo de pacientes. Este relato de caso reforça a necessidade de novas biópsias nas suspeitas de recidiva dos linfomas.

### 167 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE RECIDIVA DE LINFOMA DE HODGKIN E TUBERCULOSE APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA AUTÓLOGO

Santos IDD<sup>a</sup>, Consoni I<sup>a</sup>, Gozzano MLC<sup>a</sup>, Tahan SF<sup>a</sup>, Vecina AC<sup>a</sup>, Cliquet DB<sup>a</sup>, Assis JR<sup>a</sup>, Gonçalves MA<sup>b</sup>, Cliquet MG<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Conjunto Hospitalar de Sorocaba/Seconci, Sorocaba, SP, Brasil

**Introdução:** O linfoma de Hodgkin com predominância linfocítica nodular (LHPLN), 5% dos linfomas de Hodgkin (LH), apresenta células tumorais com marcadores de células B (CD20 e CD79a). Tem relação com linfoma não Hodgkin de células B pelo rearranjo dos genes de imunoglobulinas e mutações. Apresenta predomínio linfocitário em células pípoca ou linfo-histiocíticas (L&H) e outros marcadores como CD45+, BCL6+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, BCL6+, e CD15. Tratado com quimioterapia e radioterapia, apresenta boas taxas de cura, mas alguns casos recidivam e devem ser tratados com quimioterapia seguida de transplante (TMO) autólogo. Nas suspeitas de recidivas, o linfonodo acometido deve ser biopsiado para confirmação da doença neoplásica ou eventualmente outra causa de aumento do linfonodo ou da sua captação no PET. **Relato de caso:** Paciente de 54 anos, hígido, diagnosticado com LHPLN estágio IVB em 08/2016 (biópsia de linfonodo axilar esquerdo). Fez 6 ciclos de ABVD entre setembro e fevereiro de 2017. PET-CT, após o 3º ciclo, não evidenciou processo linfoproliferativo. Em maio/17 apresentou recidiva em baço e linfonodo axilar, mas sem sintomas B. Após 2 ciclos de DHAP, houve remissão completa e foi submetido a TMO autólogo em outubro/17. Permaneceu bem, mas em maio de 2018 (8 meses pós-TMO) PET-CT apontou linfonodomegalia mediastinais, sugerindo infiltração linfomatosa. A biópsia por mediastinoscopia evidenciou processo inflamatório crônico granulomatoso sugestivo de tuberculose. Tratado com esquema RIPE, apresentou redução das lesões e do metabolismo em novo PET feito em setembro de 2018. Atualmente está assintomático com exame físico normal, exames laboratoriais normais e PET sem captação anômala. **Conclusão:** O diagnóstico de uma recidiva de um linfoma de Hodgkin deve, sempre que possível, ser confirmado através de biópsia. A ocorrência de tuberculose nesses pacientes não é incomum e deve ser pensada em lesões hipercaptantes.

### 168 IMPACTO DA FALTA DE BLEOMICINA NA RESPOSTA E SOBREVIDA DE PACIENTES COM LINFOMA DE HODGKIN (LH) TRATADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA (HUB)

Borges VEL<sup>a</sup>, Duraes MHS<sup>b</sup>, Cunha AC<sup>a</sup>, Bastos FQ<sup>b</sup>, Misael NCS<sup>b</sup>, Moraes LD<sup>a</sup>, Guimarães MX<sup>a</sup>, Ferreira FSB<sup>b,c</sup>, Xavier FD<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Universitário de Brasília, Brasília, DF, Brasil

<sup>c</sup> Hospital Sírio-Libanês, Unidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

**Objetivo:** Avaliar a resposta e sobrevida com uso de ABVD em primeira linha nos pacientes com LH no HUB e se houve impacto da falta da bleomicina no esquema. **Métodos:** Estudo retrospectivo, a partir da revisão de prontuários e registros médicos, feito no ambulatório de Onco-Hematologia do HUB. Pacientes com LH, HIV não reagente, foram consecutivamente incluídos entre janeiro de 2014 e maio de 2018 (n = 36). Avaliação final feita em junho de 2019. A avaliação da resposta durante e ao término do tratamento deu-se por PET-TC ou TC (pescoço, tórax, abdome superior e pelve) segundo os critérios de Lugano. Avaliou-se a resposta no fim do tratamento de 1ª linha e a resposta atual, a SG e a sobrevida livre de doença (SLD). **Resultados:** A mediana de seguimento foi 30 meses para SG e 21 meses para SLD. No fim da 1ª linha com ABVD houve 59,4% de RC, 9,4% de resposta parcial, 28,1% de doença refratária primária e 3,1% de recaída precoce. RC ocorreu em 60% dos pacientes que fizeram todos os ciclos com bleomicina; nos grupos que usaram bleomicina ao menos no 1º e 2º ciclos completos (C1-C2) vs. sem bleomicina em C1-C2, a RC foi 63,2% vs. 62,5% (p = 0,9685; IC: 0,25-4,15); nos pacientes com doença avançada, a RC foi 61,5% vs. 58,3% em C1-C2 com bleomicina vs. sem bleomicina (p = 0,872; IC: 0,22-5,86). A SG em 60 meses foi de 91,3%. Em 45 meses, a SG foi 100% nos localizados vs. 87,8% nos avançados; 91,8% vs. 90% (p = 0,859) naqueles que fizeram todos os ciclos com bleomicina vs. algum ciclo sem bleomicina. Em 34 meses, a SG foi 94,7% vs. 87,1% (p = 0,44) naqueles que fizeram C1-C2 com bleomicina vs. sem; e 92,3% vs. 82,5% (p = 0,482) em estágio avançado, conforme usou ou não bleomicina nos dois primeiros ciclos. A SLD em 50 meses foi 89,5%. Em 20 meses, SLD de 100% vs. 81,4% (p = 0,189) para os que fizeram C1-C2 com bleomicina vs. sem; e em 28 meses a SLD foi 100% vs. 87,4% (p = 0,475) nos pacientes com todos os ciclos com bleomicina vs. algum ciclo sem. **Discussão:** O LH representa 11% dos linfomas, com maior prevalência em homens e mediana de idade bimodal (15-30 anos e após 55 anos). A OMS classifica-o em: LH predomínio linfocítico nodular e LH clássico (esclerose nodular, celularidade mista, rico em linfócitos e depleção linfocitária). No Brasil, o tratamento de primeira linha é o ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina). Estudos mostram boa resposta ao ABVD com sobrevida global (SG) em 5 anos de 82-97% e 81-84% e taxas de resposta completa (RC) de 81%-94% e 80%, respectivamente, nas doenças localizada e avançada. Entretanto a bleomicina está em falta no Brasil desde 2017. O tratamento dos pacientes com LH no HUB com ABVD obteve resultados semelhantes de SG e SLD quando comparados à literatura, apesar de menor taxa de RC em relação à literatura (59,4% vs. 80%). O uso da bleomicina na nossa população global e com doença avançada configurou tendência (não significativa) a melhores desfechos. Não houve diferença em se usar ou não bleomicina para doença localizada, provavelmente pela adição de radioterapia nesses casos (90%). **Conclusão:** O tratamento dos pacientes com LH no HUB segue esquema clássico com ABVD em primeira linha, com resultados semelhantes aos encontrados na literatura, exceto por menor RC. Há necessidade de estudos prospectivos com maior número de pacientes para se determinar se realmente a bleomicina é essencial no ABVD.

### 169 LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA APÓS REMISSÃO DE LINFOMA HODGKIN: UM RELATO DE CASO

Barros ALDMF<sup>a</sup>, Moroni M<sup>a</sup>, Paiva ALDCM<sup>b</sup>, Barros ADMF<sup>c</sup>, Cruz LCB<sup>d,e</sup>, Pimenta FCF<sup>d,e</sup>, Cartaxo MA<sup>d,e</sup>, Fialho EC<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Centro Universitário de João Pessoa, João Pessoa, PB, Brasil

<sup>b</sup> Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil

<sup>c</sup> Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

<sup>d</sup> Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

<sup>e</sup> Fundação Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil

**Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente acompanhada no serviço de referência que obteve diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH) e após dois anos de leucemia mieloide crônica (LMC). **Material e métodos:** Estudo descritivo, tipo relato de caso, feito a partir da análise do prontuário da paciente no Hospital Napoleão Laureano no município de João Pessoa, Paraíba. Ademais, foram usadas literaturas capazes de elucidar as informações e fornecer o embasamento teórico. **Relato de caso:** Paciente feminina, 41 anos, deu início ao acompanhamento ambulatorial em outubro de 2015 no hospital de referência, com queixa de lesão expansiva em região cervical anterior. Resultado de biópsia confirmou LH. Foi tratada com ABVD, um ciclo a cada 15 dias, total de 6, chegou à remissão total da doença em abril de 2016. Em janeiro de 2018, deu entrada ao serviço com queixa de distensão abdominal, que ao exame físico constatou ser uma esplenomegalia. O hemograma mostrava leucocitose (620.000) com plaquetose (593.000) e teve como possibilidade diagnóstica progressão da doença primária ou outro linfoma. Foi feito mielograma e confirmada uma LMC. Iniciou tratamento com inibidor da tirosina quinase (Glivec), com remissão completa da doença em agosto 2018. **Discussão:** O LH é uma neoplasia de origem linfocitária B que se apresenta mais comumente com uma linfonodomegalia cervical indolor, massa mediastinal anterior, adenomegalia retroperitoneal, esplenomegalia, hepatomegalia e ascite. O diagnóstico é dado através do exame histopatológico, pela presença das células de Reed-Sternberg. O prognóstico depende do sexo, idade, estadiamento, VHS e presença de massas mediastinais; são de pior prognóstico os pacientes do sexo masculino, com idade superior a 45 anos, estádio avançado da doença (IV), grande massa mediastinal e VHS acima de 50 mm/h. O tratamento varia, a depender do estadiamento e tipo histológico. A LMC é uma doença mieloproliferativa crônica clonal, que apresenta o cromossomo Philadelphia(P), resultado da translocação dos braços longos dos cromossomos 9 e 22, forma o gene híbrido BCR-ABL, que codifica uma proteína quimérica com atividade tirosina-quinase. Apresenta também leucocitose com desvio à esquerda e esplenomegalia. Acomete mais homens do que mulheres. Pode-se apresentar inicialmente apenas por aumento de granulócitos no hemograma, se levarmos em conta que a LMC inicialmente é assintomática. No caso clínico relatado, a paciente apresentou LH e após a remissão da doença foi constatada a presença de LMC. Não foi encontrado na literatura caso relatado do mesmo paciente com esses dois diagnósticos, é assim um caso único e de extrema relevância científica. **Conclusão:** Devido à gravidade e diversidade das neoplasias sanguíneas, necessita-se estar atento para suas manifestações e sempre buscar um diagnóstico preciso, objetivando maior precisão nos tratamentos. Deve-se investigar cada caso com a devida atenção, sem descartar precocemente hipóteses diagnósticas baseadas em raridade.

#### 170 LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO RECIDIVADO E REFRACTÁRIO COM ACOMETIMENTO EXTRANODAL

Mattar SBA, Sene GL, Mariano GD, Filho AHZ, Cogo PL, Silveira MP, Camargo FS, Silva DE, Souza RS

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, MG, Brasil

**Objetivo:** Relatar o caso de um paciente diagnosticado com linfoma de Hodgkin (LH) clássico, agressivo, de comportamento recidivado e refratário, com acometimento extranodal. **Relato de caso:** Paciente masculino, 24 anos, volumosa massa cervical esquerda. Biópsia de lesão com imuno-histoquímica (IHQ): linfoma de Hodgkin clássico, esclerose nodular. Estadiamento clínico: IIA, desfavorável. Recebeu quimioterapia protocolo ABVD, evoluiu com remissão completa da doença pelo PET-CT. Foi encaminhado para radioterapia de consolidação, em topografia de doença bulky, com total de 3.600cGy/20 frações. Após 2 meses do fim do tratamento, retornou para reavaliação, com náusea intermitente, perda de 5 kg, aumento do VHS e anemia; solicitada PET-CT evidenciou adenomegalia axilar captante. Feita biópsia com IHQ que evidenciou tecido linfóide reacional. Retornou após 40 dias, relatou tosse contínua associada a inapetência, sudorese noturna e perda ponderal de 7 kg desde a última consulta. Ao exame: aparelho respiratório com crepitações e sibilos difusos; lesões subcutâneas em tronco e abdome e adenomegalia palpável generalizada. A tomografia (TC) de tórax evidenciou múltiplos nódulos pulmonares e em parede torácica, sugestivos de implantes secundários. TC de abdome: múlti-

plas linfonodomegalias retroperitoneais, ilíacas, perigástrica e peri-hepáticas de aspecto secundário; espessamento nodular peritoneal anterior de aspecto secundário; hepatoesplenomegalia; formação expansiva anteriormente ao fígado, de aspecto secundário, que desloca lobo hepático esquerdo, com 17,2 x 10,2 x 13,0 cm; formações expansivas pulmonares de 8,3 x 6,0 cm na base pulmonar esquerda, de aspecto secundário. Feita biópsia de lesão de subcutâneo que confirmou tratar-se de recidiva de LH clássico, esclerose nodular. Recebeu quimioterapia de resgate com ICE. Após 2º ciclo: PET-CT revelou resposta parcial. Após o 4º ciclo de quimioterapia, retornou mais abatido, com queixa de tosse seca, adenomegalia cervical e axilar bilateral, além de nova massa palpável no esterno (4-5cm); PET-CT após 4 ciclos de ICE revelou progressão da doença. Iniciada 3ª linha de tratamento com GDP. **Resultados:** Após 1ª linha de tratamento apresentou remissão completa, porém com recidiva precoce. Feito resgate com 2ª linha de quimioterapia, respondeu nos primeiros 2 ciclos e progrediu após o 4º. Atualmente na 3ª linha de quimioterapia, evoluiu com resposta favorável. **Discussão:** O LH é uma neoplasia que, apesar de agressiva, tem na grande maioria das vezes um prognóstico favorável, é raro o comprometimento extranodal. O tratamento depende do estágio clínico da doença e a taxa de remissão completa após primeira linha de quimioterapia chega a 85%. **Conclusão:** Relatamos o caso de um paciente jovem, com diagnóstico de LH agressivo, inicialmente EC:IIA desfavorável, que apresentou recidiva precoce, com acometimento extranodular difuso (pulmão, osso e subcutâneo), foi refratário à 2ª linha de quimioterapia e atualmente em vigência da 3ª, com o objetivo de resposta completa e consolidação com transplante de medula óssea autólogo. Após 1º ciclo da terceira linha de tratamento, apresentou melhora da sintomatologia, redução da doença palpável e ganho ponderal de 7 kg, porém ainda em tratamento e posteriormente será reavaliado com PET-CT.

#### 171 LINFOMA DE HODGKIN EM NÓDULO MAMÁRIO

Junior MS<sup>a</sup>, Marzullo B<sup>a</sup>, Quintas JG<sup>a</sup>, Giovanni TD<sup>a</sup>, Silva NAO<sup>a</sup>, Cliquet DB<sup>a</sup>, Cliquet MC<sup>a</sup>, Vecina AC<sup>a</sup>, Gonçalves MA<sup>b</sup>, Assis JR<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Conjunto Hospitalar de Sorocaba/Seconci, Sorocaba, SP, Brasil

**Introdução:** Os linfomas são neoplasias derivadas das células linfocitárias, principalmente da linhagem B, são classificados em dois grupos: linfoma de Hodgkin (LH) e não Hodgkin. Os sinais e sintomas incluem linfonodomegalia indolor, sintomas B, prurido e esplenomegalia. O reconhecimento das células de Reed-Sternberg e/ou de Hodgkin firma o diagnóstico de LH. O tratamento padrão-ouro consiste na quimioterapia ABVD, associada ou não à radioterapia. O prognóstico com o tratamento instituído é bom, mesmo para os pacientes com doença em estágio avançado, chega a uma sobrevida em longo prazo de 85% ou mais. **Relato de caso:** CCS, sexo feminino, 44 anos, na consulta em 2017 relatou inchaço em mama direita, com aumento progressivo, acompanhado de dor latejante nos quadrantes superiores da mama direita e axila direita. Inicialmente feita mamografia em novembro de 2018 com diagnóstico BI-RADS 4. Ressonância magnética de dezembro 2018: nódulo no quadrante superior/prlongamento axilar direito que mede 8,5 x 5,4 cm, além de linfonodomegalia axilar direita de até 4,1 cm. Feito em janeiro de 2019 core biópsia de linfonodo axilar direito com proliferação de padrão fusocelular com infiltrado inflamatório misto com predomínio de linfócitos. A imuno-histoquímica evidenciou proliferação celular atípica de células grandes CD30 e CD15- positivas em meio a linfócitos T pequenos, houve como possibilidades diagnósticas neoplasia linfoproliferativa, inclusive Hodgkin clássico. Paciente foi encaminhada ao ambulatório de Hematologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba com persistência dos sintomas. O diagnóstico de LH foi estabelecido, assim como o estadiamento IV-B. Iniciou-se esquema ABVD, o qual permanece até o presente relato. **Discussão:** Apesar da paciente encontrar-se dentro da faixa etária de maior prevalência de LH, a apresentação clínica da doença deu-se de forma peculiar, por não apresentar os sintomas B comuns à maior parte dos casos de LH. Os sintomas apresentados pela paciente dificultaram o diagnóstico por sua clínica semelhante ao câncer de mama, neoplasia mais prevalente no sexo feminino. A combinação de estadiamento clínico e patológico define o estágio e dita as decisões do tratamento. Os estágios do lin-

foma de Hodgkin do adulto podem ser subclassificados em A ou B, de acordo com a presença ou ausência de sintomas constitucionais, pelo sistema de estadiamento de Ann Arbor. Doença estágio IV refere-se à doença que apresenta disseminação além do tecido linfático. O prognóstico do LH com tratamento instituído é bom, com taxa de sobrevida em 5 anos variando de 90% para o estágio I a 65% no estágio IV. Os principais diagnósticos diferenciais de LHC incluem o LNH de Grandes Células B Primário do Mediastino (Tímico) (LGCBPM), o LNH Difuso de Grandes Células B (LDGCB) e o LNH Anaplásico de Grandes Células (LAGC). **Conclusão:** Quando os sintomas B e linfonodomegalia não são tão evidentes, o diagnóstico de LH pode ser mais difícil, mas sempre cogitado junto com os outros possíveis tumores linfonodais.

## 172 LINFOMA DE HODGKIN NA INFÂNCIA: RELATO DE 16 ANOS EM UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA

Rosales YMZ<sup>a</sup>, Mesquita JL<sup>a</sup>, Garcia YDO<sup>a</sup>, Duarte FB<sup>b</sup>, Lemes RPG<sup>a</sup>, Pitombeira MH<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

**Introdução:** O linfoma de Hodgkin (LH) é uma doença hematológica neoplásica originada no sistema linfático. O tratamento em crianças é diferente dos adultos. As crianças tendem a tolerar melhor a quimioterapia, em curto prazo, do que os adultos. No entanto, alguns efeitos colaterais são mais prováveis de ocorrer em crianças. O tratamento do LH pediátrico combina a quimioterapia com baixas doses de radioterapia. **Objetivo:** Relatar a experiência do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) no tratamento do LH na infância. **Metodologia:** Estudo descritivo e retrospectivo do perfil de 68 pacientes pediátricos em atendimento ambulatorial no centro de hematologia do Fortaleza de 2000 a 2016. Os critérios de inclusão foram pacientes diagnosticados com LH, de ambos os sexos e com menos de 18 anos. **Resultados:** Foram acompanhados na instituição 68 pacientes pediátricos portadores de LH, 47 (69%) do sexo masculino e 21 (31%) do feminino. A média de idade foi de 12 anos. A maioria com procedência de Fortaleza (44,1%). Os subtipos da LH foram esclerose nodular 28 (41,2%), celularidade mista 27 (39,7%), predomínio linfocitário 6 (8,8%), depleção linfocitária 2 (2,9%), sem referência 4 (5,9%) e não classificado 1 (1,5%). O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) foi feito em 4 pacientes. Em 43 (62,2%) pacientes houve remissão completa (RC) e 3 (4,4%) foram a óbito. **Conclusão:** Os dados demonstram que a grande maioria dos pacientes pediátricos com LH, do nosso serviço é do subtipo esclerose nodular e que apresentou remissão completa.

## 173 LINFOMA DE HODGKIN: EXPERIÊNCIA DE 10 ANOS NO HOSPITAL ESTADUAL MÁRIO COVAS

Borducchi DMM, Bragatto FB, Caliano MH, Landau R, Mauad VAQ

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

**Objetivo:** Apresentação de análise descritiva dos pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH) acompanhados no Serviço de Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC)/Hospital Estadual Mário Covas (HEMC), de 2009 a 2018. **Material e métodos:** Fizemos um estudo descritivo e retrospectivo, no qual foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico anatomopatológico de LH que ficaram sob os cuidados da equipe de Hematologia do HEMC em Santo André, de janeiro de 2009 a dezembro de 2018. **Resultados:** Foram analisados 127 pacientes com LH, com mediana de seguimento de 60 meses; 39,4% apresentavam doença inicial (EC I e II) enquanto 59% doença em estágio avançado (EC III e IV). Nos pacientes estudados, não ocorreu evento documentado de óbito. No entanto, 3 pacientes que se mostravam refratários foram transferidos de serviço para auto-TCPH e não retornaram para segmento. Na análise de sensibilidade, assumimos esses 3 pacientes como censurados; levou-se a SG em 5 anos para 95,9% (91,3-100%) e manteve-se a curva em platô desse ponto até 120 meses de segmento. A sobrevida livre de eventos (progressão, óbito ou recidiva) foi de 81,7% em 5 anos (73,6-89,7%) e apresentou valor de 60,4% (39-81%) em 10 anos. O principal

protocolo quimioterápico adotado foi o ABVD, com 85% dos pacientes. Entre os subtipos histológicos identificados, esclerose nodular representava 63,8% dos casos. Na análise multilinear, por regressão logística, inclusive subtipos histopatológicos, estadiamento por Ann Arbor, presença de sintomas B, bulky disease, presença de doença extranodal e infiltração esplênica, nenhuma das variáveis teve impacto significativo na SLE. **Discussão:** Com um número razoável de pacientes, em uma coorte nacional, demonstra-se SG e SLE prolongadas na maioria dos casos avaliados. Pretendemos ainda correlacionar os dados de SG e SLE com índices prognósticos. **Conclusão:** Os achados de SG e tratamento quimioterápico foram compatíveis com a literatura estudada, muito semelhante, em 5 anos, aos valores demonstrados no estudo de validação do escore prognóstico IPI por Moccia AA et al. em 2012, para IPI de baixo risco (score 0 e 1), em uma população heterogênea, mostrou uma história de sucesso com uma coorte nacional.

## 174 LINFOMA DE HODGKIN: RELATO DE SEGUNDA NEOPLASIA

Rosales YMZ<sup>a</sup>, Mesquita JL<sup>a</sup>, Garcia YDO<sup>a</sup>, Duarte FB<sup>b</sup>, Lemes RPG<sup>a</sup>, Pitombeira MH<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

<sup>b</sup> Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

**Introdução:** O tratamento do linfoma de Hodgkin (LH) tem sido aperfeiçoado ao longo das décadas com o surgimento de novas modalidades terapêuticas que buscam, além de aumentar as taxas de cura, reduzir a ocorrência de complicações tardias relacionadas à terapia. O ABVD surgiu como o regime com o melhor benefício em comparações com os protocolos MOPP, o Stanford V e o BEACOPP. No entanto, o avanço dos resultados terapêuticos depende da redução da toxicidade em pacientes de baixo risco e da melhoria do controle da doença em pacientes de alto risco. Os pacientes com LH podem desenvolver uma segunda neoplasia, seja de natureza hematológica ou não hematológica. **Objetivo:** Descrever as ocorrências de segundas neoplasias após o tratamento do LH. **Metodologia:** Estudo descritivo e retrospectivo dos pacientes tratados para o LH no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), de 1958 a 2018, que após o tratamento e cura da doença reportaram uma segunda neoplasia. **Resultados:** Dos 1.087 pacientes diagnosticados com LH, 25 (2,29%) apresentaram uma segunda neoplasia. As neoplasias sólidas foram as mais prevalentes em 64% (16), e em 36% (9) houve neoplasias hematológicas. O tempo de aparecimento da segunda neoplasia variou de 1 a 31 anos, e foi mais frequente na faixa de 10 a 19 anos em 56% (14). Desses, 36% (9) foram a óbito devido ao segundo câncer. **Conclusão:** Os dados demonstram que a frequência da segunda neoplasia nos pacientes com LH pode estar associada ao tratamento com o uso dos diferentes ciclos de quimioterapia e da radioterapia.

## 175 LINFOMA NÃO HODGKIN FOLICULAR/DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B COM RECAÍDA EM LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO SUBTIPO ESCLEROSE NODULAR – RELATO DE CASO

Silva JPL, Stocco DC, Rodrigues LGF, Terra POC, Monteiro CMLB, Donadel CD, Tomazini V, Pereira GC, Clé DV, Palma LC

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

**Introdução:** As doenças linfoproliferativas são causadas por proliferações clonais que resultam da transformação neoplásica de uma célula linfóide em um ponto específico do seu processo de ativação. Os quadros clínico e histopatológico resultam da expressão das propriedades biológicas e citológicas de uma determinada etapa da ontogenia linfocitária. **Objetivos:** Relatar um caso e destacar os episódios de recaídas e transformações frequentemente associados a determinados subtipos de linfomas. **Material e métodos:** Coleta de dados de prontuário clínico e revisão bibliográfica. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 71 anos, com diagnósticos prévios de síndrome meta-

bólica e pneumonite fibrosante. Em 2014 foi diagnosticada com linfoma folicular grau II/LDGCB e tratada com VI ciclos de R-CHOP. Apresentou resposta completa após término do tratamento. Em 2015, procurou atendimento médico por adenomegalia inguinal esquerda e o anatomopatológico evidenciou recaída de LDGCB. Foi retratada com II ciclos de R-DHAP seguido de TMO autólogo. Em 2019, após perda ponderal inexplicada, sudorese noturna, prurido intenso e incontinência fecal, fez TC de abdome, que evidenciou novos linfonodos intra-abdominais e múltiplas lesões hepáticas. Foi submetida a nova biópsia e o estudo imuno-histoquímico foi compatível com linfoma de Hodgkin clássico, subtipo esclerose nodular. Foram propostos IV ciclos do esquema ABVD. Entretanto, em decorrência das múltiplas comorbidades, a paciente evoluiu com choque séptico de foco abdominal e óbito. **Discussão:** O processo de linfomagenese originado a partir de linfócitos B está diretamente relacionado com erros ocasionais nos processos de hipermutação somática, mudanças de classes das imunoglobulinas, translocações cromossômicas e mutação do gene supressor tumoral p53 dentro do centro germinativo. O estudo imuno-histoquímico revelou células atípicas grandes positivas para PAX-5 (fraco), CD30 e MUM-1 e negativas para CD15 e CD20, corroborando o diagnóstico de linfoma de Hodgkin clássico, subtipo esclerose nodular. As amostras foram todas revisadas pela equipe de médicos patologistas do HCRP, que confirmaram os diagnósticos anteriores (linfoma folicular/LDGCB com recaída em linfoma de Hodgkin). **Conclusão:** Os linfomas são doenças linfoproliferativas sujeitas a transformações e recaídas, mais frequentes entre os subtipos não Hodgkin, o que altera prognóstico e tratamento. Muitos casos de LDGCB são originados a partir da transformação de linfoma folicular, como no relato descrito. Não existem muitos relatos na literatura que descrevam recaídas ou transformação de linfomas não Hodgkin em linfoma de Hodgkin clássico.

#### 176 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO LINFOMA DE HODGKIN EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO RN

Villarim CC<sup>a</sup>, Macedo CCC<sup>a</sup>, Junior FAAES<sup>a</sup>, Farkatt IG<sup>a</sup>, Maciel JFR<sup>a</sup>, Jatai JA<sup>b</sup>, Vieira MLB<sup>b</sup>, Teixeira RBB<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Liga Norte Riograndense Contra o Câncer, Natal, RN, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

**Objetivos:** Traçar o perfil epidemiológico dos pacientes com linfoma de Hodgkin (LH) atendidos na Liga Contra o Câncer (LCC) e comparar os dados obtidos com os da literatura. **Metodologia:** Estudo de coorte, ambispectivo, feito por meio de revisão de prontuário dos pacientes com mais de 18 anos com diagnóstico de LH atendidos na LCC de janeiro de 2013 a dezembro de 2017. Foram coletados dados epidemiológicos e clínicos desses indivíduos, posteriormente plotados em um banco de dados, que serviu de instrumento para a organização e apresentação dos resultados. **Resultados:** Foram analisados 77 prontuários. No que concerne ao gênero, 53% dos casos eram do sexo feminino. A faixa etária média ao diagnóstico foi de 37,1 anos, com dois picos de incidência, o primeiro dos 20 aos 30 anos (43%) e o segundo entre 30 e 40 anos (25%). O tempo entre o surgimento do primeiro sintoma e o diagnóstico da doença foi de menos de 6 meses em 47%, e em apenas 3% dos casos foi de mais de 2 anos; a presença de sintomas B é a forma de apresentação clínica mais comum da doença, perfazendo 64% das queixas ao diagnóstico. Em relação às características de apresentação da doença, 67,5% dos casos foram classificados como doença avançada pelos critérios do GHSG, 20,8% com doença localizada desfavorável e 5,3% com localizada favorável. Daqueles pacientes com estágio avançado, 67,5% apresentaram IPS baixo risco. Massa Bulky ou doença extranodal foram observados em 23% e 37% de todos os avaliados. Houve clara prevalência do subtipo esclerose nodular (70%) e celularidade mista (25%). **Discussão:** Dados sobre características epidemiológicas e clínicas dos linfomas são bastante escassos em países subdesenvolvidos. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer, foram estimados 2.530 novos casos de LH em 2018 no Brasil, correspondendo à 14<sup>a</sup> neoplasia mais frequente no país. A doença é caracteristicamente predominante em homens jovens, com pico de incidência de 15-29 anos e de 30-39 anos; o subtipo esclerose nodular é o mais comum. A população avaliada revelou dados semelhantes aos da literatura nacional e internacional, com pre-

domínio de pacientes jovens (70% entre 20 e 40 anos) com o subtipo esclerose nodular (70% dos casos), porém com diferença em relação ao sexo, mostrando discreta preferência pelo sexo feminino, talvez por características regionais da própria população. No tocante à apresentação da doença, 67,5% tinham doença avançada ao diagnóstico e apenas 5,3% foram classificados como doença localizada favorável. Tais resultados são semelhantes àqueles publicados pelo Registro Brasileiro de Hodgkin, que avaliou centros de todo o Brasil de 2009 a 2014 e demonstrou que, possivelmente, a dificuldade de acesso aos serviços de saúde e atrasos no diagnóstico são os principais fatores responsáveis pela apresentação clínica tão desfavorável da doença em todo o país. Ademais, características clínicas de pior desfecho, tais como presença de sintomas B, doença extranodal e massa Bulky, foram tão frequentes quanto reportadas no Registro Nacional. **Conclusão:** No estudo em questão, a população avaliada revelou dados semelhantes àqueles observados nas demais regiões do país, demonstrando que a dificuldade de acesso à saúde é inerente aos diversos territórios do país e que é premente a necessidade de melhoria do sistema de saúde em âmbito nacional.

#### 177 PRURIGO NODULAR ASSOCIADO A LINFOMA DE HODGKIN: RELATO DE CASO

Souza GRM, Alves KRL, Silva JF, Tavares RB, Utsch PRC, Júnior IOF, Guerra IA, Ferreira AA, Grunewald STF, Mayrink GTC

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

**Objetivo:** Relatar caso de paciente em tratamento de linfoma de Hodgkin no serviço oncológico de Juiz de Fora que apresentou prurigo nodular como manifestação inicial da doença. **Material e métodos:** Revisão de literatura e prontuário médico. **Relato de caso:** Mulher, 26 anos, previamente hígida, iniciou quadro de prurido em membros inferiores em julho de 2018 seguido do surgimento de lesões hipercrômicas papulonodulares. Procurou atendimento por diversas vezes, usara anti-histamínicos, loções hidratantes, corticoesteróide tópico e tratamento empírico para escabiose, sem melhoria do quadro. Na época não apresentava qualquer outra alteração ao exame físico ou exames laboratoriais, porém, mesmo com a refratariedade do quadro, não fez biópsia de pele. Ao longo dos meses houve progressão das lesões para abdome e dorso e em novembro do mesmo ano evoluiu com perda ponderal não intencional associada a fadiga. Em janeiro de 2019 notou surgimento de tumoração em região cervical esquerda e foi encaminhada para avaliação ambulatorial. Na ocasião, paciente apresentava sudorese noturna e relatava perda de mais de 40 kg, foi internada em fevereiro de 2019 para propedêutica. Ao exame físico não havia outras cadeias linfonodais palpáveis, mas apresentava esplenomegalia mensurada a 6 cm do rebordo costal esquerdo. Fez tomografias com evidência de linfonodomegalias em diversos sítios; o maior conglomerado foi localizado no compartimento retroperitoneal, media 16,6 cm em seu maior eixo. Exames laboratoriais evidenciavam discreta anemia e LDH 1630 U/L. Biópsia de pele de março de 2019 constatou prurigo nodular sob dermatite de estase. Biópsia de linfonodo cervical da mesma época diagnosticou linfoma de Hodgkin clássico esclerose nodular, foi iniciado protocolo com doxorubicina, vimblastina e dacarbazina. Até o momento paciente fez três ciclos quimioterápicos completos e encontra-se em remissão do quadro dermatológico. **Discussão:** O prurigo nodular é uma afecção dermatológica inflamatória inespecífica, caracterizada por numerosas erupções papulonodulares, geralmente simétricas e extremamente pruriginosas. Pode estar relacionado com infecções cutâneas ou doenças sistêmicas, inclusive tumores sólidos e neoplasias hematológicas – linfoma em particular. O linfoma de Hodgkin comumente apresenta-se com surgimento de linfonodomegalias ou massa tumoral; pode o quadro ser acompanhado ou não de sintomas constitucionais. O envolvimento primário da pele é raro, com relatos na literatura de 0,5%-7,5%, comprovados histologicamente. A maioria dos casos descritos de manifestações cutâneas paraneoplásicas no linfoma de Hodgkin ocorreu em pacientes com estágio avançado da doença, sintomáticos e com outras alterações ao exame físico. Existem dados de que tais manifestações acometem 17%-53% dos pacientes, o prurido é descrito como mais comum,

acompanhado de eczema, eritema nodoso e micose fungoide. **Conclusão:** Em razão da associação de diversas manifestações dermatológicas em doenças sistêmicas, que por vezes antecedem sintomas específicos e outras alterações ao exame físico, a literatura defende que, após a exclusão de quadro primário, deve-se atentar para hipótese neoplásica em dermatoses crônicas e refratárias e prosseguir com exame histopatológico para definição.

## LINFOMA NÃO HODGKIN

### 178 ALTAS TAXAS DE RESPOSTA EM PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN PRIMÁRIO DO MEDIASTINO TRATADOS COM R-DA-EPOCH

Feres CCP, Hamerschlack N, Teixeira LLC, Stanzione RL, Arcuri LJ, Americo AD, Ribeiro AAF, Bovolenta VDA, Datoguiu TDS, Perini G

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

**Objetivo:** Avaliar as características clínicas e epidemiológicas, sobrevida livre de progressão e sobrevida global de pacientes com linfoma não Hodgkin B primário do mediastino (LBPM) tratados com R-DA-EPOCH no Hospital Israelita Albert Einstein. **Pacientes e métodos:** Estudo retrospectivo, feito em pacientes adultos diagnosticados com LBPM entre 2012 e abril de 2019, tratados com R-DA-EPOCH, com ou sem radioterapia de consolidação. O PET-CT foi o método de imagem usado para avaliação de resposta terapêutica. Treze pacientes foram incluídos, 7 (54%) do sexo feminino, com média ao diagnóstico de 39 anos, todos com ECOG < 2 e desidrogenase lática elevada em 10 (77%). Apenas 4 (30%) dos pacientes tinham sintomas B, 7 (54%) apresentavam massa bulky (> 10 cm) e diâmetro médio da maior massa tumoral de 11 cm. A maioria dos pacientes (54%) apresentava estágio avançado ao diagnóstico, 5 com doença estágio IV (38% do total). Apenas um paciente apresentou acometimento de mais de um sítio extranodal. A SUV<sub>max</sub> mediana tumoral inicial foi de 26 (mín 12-máx 42). **Resultados:** Todos os pacientes foram submetidos a 6 ciclos de R-DA-EPOCH. Apenas 5 pacientes chegaram a intensidade maior ou igual a 4 (a informação não estava disponível para um paciente). Houve 69% de resposta completa no PET-CT interim, após o 3º ciclo (critérios de Deauville, considerado negativo DS < 3). Com tempo mediano de seguimento de 24 meses, a sobrevida global e livre de progressão em 2 anos foi de 88% (IC95 67-100%). Cabe ressaltar, porém, que o único evento de PFS/OS foi óbito não relacionado a doença ou tratamento (fibrose pulmonar familiar), com um resultado de sobrevida específica de doença (DSS) de 100%. No fim do tratamento, 5 (38%) pacientes foram submetidos a radioterapia de consolidação devido a escore de Deauville ≥ 4 no PET-CT final (3 pacientes) ou massa mediastinal residual associado a PET-CT final com Deauville 2 (2 pacientes). Seis pacientes internaram por neutropenia febril (46%). **Discussão:** Em comparação com o estudo original, em que mais da metade dos pacientes atingiu nível 4 do esquema quimioterápico, neste estudo apenas 38% conseguiram fazê-lo. No entanto, foi observada excelente sobrevida livre de progressão em 2 anos, de 88%; o único óbito foi não relacionado à doença hematológica. Outra diferença encontrada foi que 5 pacientes (38%) fizeram radioterapia de consolidação, comparados a 4% descritos em estudo prévio. Outros regimes de tratamento menos intensivos associados à radioterapia têm uma sobrevida livre de doença em torno de 80% em 3 anos, enquanto o R-DA-EPOCH tem demonstrado resultados promissores em estudos de fase II, com a principal vantagem de reduzir exposição a radioterapia sem acrescentar toxicidade significativa, com excelentes taxas de sobrevida global e sobrevida livre de evento, que chegam a atingir 93% e 97% em 5 anos, respectivamente. **Conclusão:** Como demonstrado neste estudo, o R-DA-EPOCH é um tratamento intensivo que oferece ótimos resultados, reduzindo a necessidade de radioterapia. Os resultados obtidos nesta análise demonstram excelentes respostas com perfil de toxicidade brando, re-

forçando o R-DA-EPOCH como uma modalidade terapêutica de escolha para pacientes com LBPM.

### 179 ANALYSIS OF BRAZILIAN PATIENTS (PTS) FROM AUGMENT: A PHASE III RANDOMIZED STUDY OF LENALIDOMIDE PLUS RITUXIMAB VS RITUXIMAB PLUS PLACEBO IN PTS WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA (INHL)

Schelig A<sup>a</sup>, Fogliatto L<sup>b</sup>, Scheinberg P<sup>c</sup>, Arrais-Rodrigues C<sup>d</sup>, Capra MEZ<sup>e</sup>, Wu C<sup>f</sup>, Kalambakas S<sup>f</sup>, Gribben JJ<sup>g</sup>, Leonard J<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>b</sup> Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>c</sup> Hospital A Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

<sup>d</sup> Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brazil

<sup>e</sup> Instituto do Câncer, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>f</sup> Celgene Corporation, Summit, United States

<sup>g</sup> Centre for Haemato-Oncology, Barts Cancer Institute, London, United Kingdom

<sup>h</sup> Meyer Cancer Center, Weill Cornell Medicine and New York Presbyterian Hospital, New York, United States

**Objectives:** The combination of lenalidomide + rituximab (R<sup>2</sup>) recently showed superior efficacy vs rituximab + placebo (R-placebo) in pts with R/R iNHL (Leonard et al. *J Clin Oncol*. 2019;37:1188). Based on these AUGMENT study results, R<sup>2</sup> was approved by the US FDA for adult pts with previously treated follicular lymphoma (FL) or marginal zone lymphoma (MZL). To better define the effect of R<sup>2</sup> within a global population, the results for Brazilian pts compared to the global population are reported here. **Materials and methods:** AUGMENT (NCT01938001) is a multicenter, double-blind, randomized phase III study of R<sup>2</sup> vs R-placebo in pts with FL grade 1-3a or MZL previously treated with ≥ 1 systemic therapy and with R/R disease but not refractory to rituximab. Pts were randomized 1:1 to R<sup>2</sup> or R-placebo. R<sup>2</sup> was oral lenalidomide 20 mg/d, days 1-21/28 for 12 cycles plus intravenous rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> weekly in cycle 1 and day 1 of cycles 2-5. R-placebo was rituximab + placebo on the same schedule. The primary end point was progression-free survival (PFS) per 2007 IWG response criteria (without PET) as assessed by an independent review committee. Secondary end points included overall response rate (ORR), complete response (CR), and safety. **Results:** Of 358 pts randomized (n = 178, R<sup>2</sup>; n = 180, R-placebo), 42 (12%) were Brazilian pts (n = 24, R<sup>2</sup>; n = 18, R-placebo). In Brazilian pts, median age was 63 y (range, 42-83), 79% FL/21% MZL, 33% FL International Prognostic Index (FLIPI) score ≥ 3, and 98% ECOG performance status ≤ 1; 52% received > 1 prior systemic anti-lymphoma regimen; 76% received prior rituximab, and 71% had anti-lymphoma therapy ≤ 2 y from enrollment. Potential baseline imbalances in the R<sup>2</sup> vs R-placebo arms (≥ 20% difference) included MZL pts (8% vs 39%), Ann Arbor stage III/IV at enrollment (79% vs 39%), FLIPI score ≥ 3 (54% vs 6%), relapse/progression ≤ 2 y at enrollment (29% vs 56%), and chemotherapy eligible (58% vs 28%). At median follow-up of 26 mo for the overall population, PFS of Brazilian pts was superior in the R<sup>2</sup> arm, with a hazard ratio (HR) of 0.42 (95% CI, 0.18-1.01; p = 0.05), similar to the overall population (HR = 0.46; 95% CI, 0.34-0.62; p < 0.0001). Median PFS was not reached (95% CI, 17.2 to not reached) for R<sup>2</sup> vs 10.2 mo (95% CI, 5.8-30.6) for R-placebo. ORR for R<sup>2</sup> was 92% (95% CI, 73%-99%) vs 50% (95% CI, 26%-74%) for R-placebo (p = 0.004) with CR of 46% (95% CI, 26%-67%) vs 11% (95% CI, 1%-35%; p = 0.02). Grade 3/4 adverse events (AEs) were more frequent in R<sup>2</sup> (71%) vs R-placebo (39%), primarily due to increased neutropenia (54% vs 6%), anemia (13% vs 0%), and diarrhea (13% vs 0%). Serious AEs (SAEs) were more frequent in R<sup>2</sup> (38%) vs R-placebo (6%), with febrile neutropenia (13% vs 0%) the only SAE with ≥ 10% difference between the arms; all other SAEs occurred in ≤ 2 pts in either arm. Second primary malignancies did not occur in either arm. **Discussion:** Similar to the overall population, R<sup>2</sup> in Brazilian pts with R/R iNHL showed superior efficacy vs R-placebo as measured by the primary end point of PFS and response rates, with a predictable and manageable AE profile. Baseline imbalances between treatment arms were noted in this sub-analysis. **Conclusion:** These results suggest that R<sup>2</sup> should be considered as a new chemotherapy-free treatment option for Brazilian pts with R/R iNHL.

### 180 APENDICITE AGUDA COMO APRESENTAÇÃO DE LINFOMA DE BURKITT

Chaves WS, Rivero KD, Fenili AC, Soares TB, Shulz R, Moreno FL

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

**Objetivo:** Relatar um caso de linfoma de Burkitt localizado em material anatomopatológico de tratamento cirúrgico de apendicite aguda em paciente oligossintomático. **Material e métodos:** Avaliação clínica do paciente em questão e posterior revisão de seu prontuário e de literatura relacionada ao tema exposto. **Relato de caso:** AG, masculino, 25 anos, previamente hígido, tabagista, sem ocupação. Paciente apresentou quadro de apendicite aguda em 6 de fevereiro de 2019. Atendido na cidade de origem, foi submetido a apendicetomia com confecção de colostomia devido a complicações cirúrgicas. Evoluiu satisfatoriamente no pós-operatório e teve alta após 10 dias da internação. O anatomopatológico e a imuno-histoquímica de apêndice cecal e mesoapêndice foram compatíveis com linfoma não Hodgkin, tipo Burkitt. Encaminhado para o serviço de Hematologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, onde foi atendido em 29 de maio de 2019 em bom estado geral e negando sintomas B. Feito PET-CT, que demonstrou linfonodos proeminentes com aumento metabólico na axila direita apenas. Biópsia de medula óssea sem infiltração por linfoma. Sorologias negativas. Iniciou protocolo DA-EPOCH em 14 de junho de 2019. Atualmente, encontra-se em quimioterapia, pós-segundo ciclo. **Discussão:** O linfoma de Burkitt é uma forma incomum e altamente agressiva de linfoma não Hodgkin. A maioria dos pacientes adultos apresenta no momento do diagnóstico uma massa abdominal volumosa com sintomas como dor abdominal, náuseas, vômitos, obstrução intestinal, sangramento gastrointestinal ou síndromes que simulam apendicite aguda ou intussuscepção. Além disso, sintomas B e evidências laboratoriais de lise tumoral como elevação da desidrogenase láctica e ácido úrico são frequentes. Os princípios do tratamento incluem altas doses de agentes alquilantes, administração frequente de quimioterapia e profilaxia de doença em sistema nervoso central. Doses-padrão de quimioterapia, usadas para outros tipos de linfoma, como o difuso de grandes células B com R-CHOP, são inadequadas para o tratamento do linfoma de Burkitt. O protocolo DA-EPOCH é uma opção terapêutica com uma taxa de resposta muito alta para pacientes HIV positivo e negativo. O caso em questão apresentou-se de maneira indolente, uma vez que a manifestação inicial foi uma apendicite aguda e o paciente teve a primeira consulta com hematologista somente 3 meses após o evento, na ocasião assintomático. **Conclusão:** O paciente em questão apresentou-se de maneira atípica considerando a patogenicidade e a evolução da doença.

### 181 APRESENTAÇÃO EXTRANODAL ATÍPICA DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B COM EXTENSA ULCERAÇÃO OCCIPITAL

Marcondes TSP, Mendes IMR, Facincani T, Garate JP, Cantadori LO, Sabaini CS, Moraes MPT, Resende LSRE, Melo LN, Gaiolla RD

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

**Introdução:** O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o maior representante dos linfomas não Hodgkin (LNH), com uma prevalência de 30% a 58% de todos os LNH. É uma doença heterogênea, tanto clínica como molecularmente. Em aproximadamente 40% dos casos, a apresentação inicial envolve sítios extranodais, mais comumente o trato gastrointestinal, anel de Waldeyer, sistema nervoso central (SNC), medula óssea e pele. O acometimento de sítios extranodais tem impacto prognóstico e, em alguns casos, leva a mudanças na abordagem terapêutica. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com apresentação atípica de LDGCB com acometimento cutâneo secundário com extensa úlcera cutânea e seu desfecho após o tratamento. **Relato de caso:** Paciente masculino, 72 anos, sem comorbidades relevantes, apresentou-se em nosso serviço com tumoração em região occipital de aproximadamente 15 cm, com ulceração central importante, com fundo purulento e bordas necróticas. Biópsia compatível com LDGCB com Ki67 de 90%. Ao estadiamento, apresentava também massa bulky cervical D de 7 cm, sem outros achados pela tomografia computadorizada e sem infiltração de medula óssea. Estádio final IIE, com bulky, R-IP1 3. Tratado com esquema R-CHOP associado a quimioterapia intratecal para profilaxia de SNC. Houve resposta completa após 6

ciclos, com cicatrização total da lesão ulcerada, foi indicada radioterapia em campo envolvido com dose total de 36Gy para consolidação. O paciente está há 12 meses em acompanhamento após término do tratamento, sem evidência de LNH em atividade. **Discussão:** A apresentação cutânea no presente caso é algo incomum. O acometimento cutâneo secundário no LDGCB geralmente apresenta-se como nódulos cutâneos ou subcutâneos, pápulas ou placas. Lesões ulceradas, principalmente quando extensas, estão associadas a maior risco de complicações como sangramento e infecção e têm maior impacto na pioria da qualidade de vida, pela limitação das atividades sociais e, consequentemente, pelo sofrimento emocional. O acometimento extranodal no LDGCB é considerado fator de risco com impacto prognóstico quando acomete 2 ou mais sítios. Lesões cutâneas por contiguidade, quando únicas, geralmente não determinam piores desfechos ao tratamento. Nesses casos, o papel da radioterapia de consolidação é discutido, principalmente se a avaliação pós-imunoterapia não for baseada em PET-CT. Em apresentações atípicas de LNH, especialmente com ulcerações cutâneas, é importante considerar alguns diagnósticos diferenciais que podem até se sobrepor ao diagnóstico do linfoma, como, por exemplo, leishmaniose, esporotricose, paracoccidiodomicose e blastomicose. **Conclusão:** Relatamos caso de paciente com LDGCB com acometimento cutâneo extensamente ulcerado, cuja biópsia com adequada amostragem e avaliação por patologista experiente foi essencial para o diagnóstico final. Apesar da lesão extensa, houve excelente resposta à imunoterapia, com redução do risco de complicações associadas.

### 182 APRESENTAÇÃO SIMULTÂNEA DE LINFOMA LINFOPLASMÁCITICO E MIELOMA MÚLTIPLO SECRETORES DE IGG

Marchesini R, Medeiros GRO, Menezes I, Trindade LCG, Azambuja AP, Spinelli BFB, Nabhan SK, Sola CB

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

**Introdução:** O linfoma linfoplasmácítico (LLP) é uma neoplasia rara de pequenos linfócitos B, linfócitos linfoplasmocitoides e células plasmáticas, comumente associada a uma paraproteína IgM. Em menos de 5% dos casos a paraproteína envolvida é de classe IgG. Por sua vez, em 50% dos casos de mieloma múltiplo a proteína presente é IgG. A célula plasmática do LLP tem fenótipo diferente dos plasmócitos de MM e em geral tem origem em um único precursor comum. Devido à raridade da apresentação simultânea das duas doenças, descrevemos caso de apresentação biclonal atípica (Mieloma secretor de cadeia Kappa e LLP secretor de cadeia Lambda, ambos IgG). **Objetivo:** Descrever um caso de apresentação simultânea de linfoma linfoplasmácítico IgG Lambda e mieloma múltiplo IgG Kappa. **Relato de caso:** Paciente feminina, 60 anos, com história de astenia progressiva havia 5 meses, dispneia e perda ponderal de 40 kg no último ano, além de necessidade transfusional. Hemograma inicial: Hb 6,4 g/dL; 11.190 leucócitos com 40% de linfócitos atípicos de aspecto linfoplasmocitoides; 27.000 plaquetas. Creatinina 0,8; cálcio 7,4; IgA 82; IgM 206 e IgG 3.425. Imunofixação sérica e urinária com presença de proteína monoclonal IgG/Kappa. Inventário ósseo sem lesões líticas e tomografias de estadiamento com esplenomegalia de 15,6 cm, sem acometimento linfonodal. Avaliação de medula óssea: aspirado e biópsia com celularidade aumentada e 48% de linfócitos com aspecto linfoplasmocitoides e 30% de célula plasmáticas. Imunofenotipagem por citometria de fluxo (CF) com infiltração por dois clones distintos: população (38,8%) de linfócitos B maduros (CD19+, CD20+, CD22+, CD45+, CD79b+, IgM+, FMC7+) com restrição de cadeia leve Lambda e população (30,9%) de plasmócitos anormais (CD10+, CD38+, CD45+, CD56+, CD138+) com restrição de cadeia leve Kappa. Biópsia de medula óssea com predomínio de formas linfoplasmocitoides; imuno-histoquímica com padrão linfoplasmácítico (CD3-, CD138+, CD20+) e presença de clonalidade kappa e lambda. Iniciou tratamento com ciclofosfamida, vincristina e prednisona por 6 ciclos. No fim do tratamento, apresentava ainda anemia, plaquetopenia, IgG de 1.491 g e CF da medula óssea com 26,8% de linfócitos B maduros clonais (Lambda) e 13,6% de plasmócitos clonais (Kappa). Houve resposta parcial por 9 meses, quando passou a apresentar elevação de IgG e plaquetopenia. Recebeu rituximabe e dexametasona (5 ciclos) até suspensão por progressão da doença (queixa de dor torácica ventilatório-dependente e pico febril, além de hemograma com 5% de células plasmáticas e IgG de 5.214 g). Reavaliação de medula óssea demons-

trou redução expressiva da população de linfócitos B (0,8%), porém persistência de células plasmáticas anormais (27,9%). Iniciado tratamento direcionado ao MM com melfalano e prednisona, porém persistiu com dores ósseas e foi a óbito um mês depois. **Discussão:** Estudos epidemiológicos demonstram que a detecção de LNH no momento do diagnóstico de MM deve ser considerada um evento raro. Descrevemos a ocorrência ainda mais rara de população linfóide em associação com componente plasmático clonal, ambos secretores de IgG, porém com diferente restrição Kappa/Lambda, portanto biclonal. Nesse caso, o controle da população linfóide de comportamento indolente pelo uso de terapia anti-CD20 pode ter permitido a progressão da agressividade da população de plasmócitos clonais residuais.

### 183 APRESENTAÇÃO SINCRÔNICA DE LINFOMA DE BURKITT E LINFOMA DE CÉLULAS NK/T EXTRANODAL DO TIPO NASAL EM PORTADOR DE VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) – RELATO DE CASO

Mendes RFP, Ferreira AM, Fonsêca ARBM, Serpa MG, Novis YAS

Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** A ocorrência simultânea de múltiplos tipos de linfoma é rara na prática clínica. **Objetivo:** Expor o diagnóstico e o manejo de dois tipos de linfoma não Hodgkin, de diferentes linhagens celulares, em um paciente portador de HIV – linfoma de Burkitt (LB) e linfoma NK/T extranodal, tipo nasal (LNKT). **Relato de caso:** Paciente masculino, 37 anos, recebeu diagnóstico de infecção por HIV em maio/2019 (CD4 87/mm<sup>3</sup>; CV 588.000 cópias/mL), com surgimento de linfonodomegalia submandibular esquerda. Foi iniciada terapia antirretroviral e feita biópsia da lesão nodal, compatível com linfoma de Burkitt (CD10+/CD20+/BCL6+/BCL2-/C-MYC+ 90%/Ki-67+ 90%). A hibridização *in situ* para EBV (EBER) foi negativa. O PET-CT mostrou hipermetabolismo glicolítico em linfonodomegalias supra/infradiaphragmáticas e baço, além de espessamento mucoso na cavidade nasal direita, sem correspondente anatômico em nasofibroscopia. O líquido foi negativo para infiltração linfomatoso. O paciente foi tratado com o protocolo SC-EPOCH-RR sem intercorrências. Após 3 ciclos de quimioterapia, evoluiu com obstrução nasal; foi evidenciada em nasofibroscopia uma lesão de aspecto necrótico em fossa nasal direita. Novo PET-CT revelou resolução da captação nas áreas previamente hipermetabólicas, exceto por incremento do hipermetabolismo glicolítico em formação nodular na cavidade nasal direita. Foi feita ressecção cirúrgica da lesão nasal e o anatomopatológico foi consistente com linfoma de células NK/T extranodal do tipo nasal (CD3+/CD30+/CD56+/CD7+/Granzima B+/TIA-1+/C-MYC+ 30%/Ki-67+ 70%/EBER+). O vírus Epstein-Barr (EBV) foi detectado no plasma por método de PCR, porém abaixo do limite de quantificação. Uma vez confirmada remissão completa do LB, optou-se por seguir com tratamento direcionado para o LNKT com radioterapia de campo envolvido (IFRT) 40-50 Gy associada a cisplatina semanal (4 doses), seguida de consolidação com esquema VIPD (etoposide, ifosfamida, cisplatina, dexametasona). **Discussão e conclusão:** A infecção por HIV está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de linfomas não Hodgkin (LNH) de células B, especialmente linfoma de Burkitt, linfoma difuso de grandes células B e linfoma plasmablastico. A ocorrência de LNH de células T/NK também já foi descrita em pacientes com HIV, porém de forma episódica. É difícil estabelecer um risco aumentado em relação à população geral. O EBV está classicamente associado à fisiopatogênese do linfoma de células NK/T extranodal do tipo nasal e à forma endêmica do linfoma de Burkitt, porém no caso apresentado a hibridização *in situ* para EBV só foi positiva no LNKT. Até o presente momento, não há na literatura médica relato semelhante. Esse é o primeiro caso descrito de apresentação sincrônica desses dois tipos de linfoma em paciente portador de HIV.

### 184 APRESENTAÇÕES DISTINTAS DE RARO LINFOMA NÃO HODGKIN PRIMÁRIO DE ADRENAL

Langhi MM, Bachour P, Loss SR, Oliveira MN, Abdo ANR, Carvalho LM, Bombonatti JF, Bordin JO

Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** A glândula adrenal está envolvida secundariamente em cerca de 4% dos linfomas. Entretanto, o linfoma primário de adrenal representa menos de 1% dos casos de linfoma não Hodgkin. A apresen-

tação pode ser diversa, geralmente com acometimento bilateral das adrenais e envolvimento de sistema nervoso central (SNC), de evolução agressiva e prognóstico ruim. **Objetivo:** Relatar dois casos com apresentações distintas de linfoma não Hodgkin primário de adrenal (LNHPA). Caso 1: Homem, 50 anos, com febre diária havia um mês e cefaleia. Exames revelaram anemia, PCR e DHL elevados. Imagens iniciais evidenciaram massa sólida e expansiva na adrenal esquerda, com 11,5 x 10 cm, nódulo sólido na adrenal direita de 3,3 x 3,1 cm e linfonodomegalias. PET mostrou acúmulo anômalo na massa adrenal esquerda (SUV 32,2), nódulo da adrenal direita (SUV 45), linfonodomegalias supra e infradiaphragmáticas, além de outros sítios extranodais. A biópsia da adrenal esquerda concluiu linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), não centro germinativo (NCG), com imunexpressão de Bcl-2, Bcl-6 e c-Myc (triplo expressor), Ki67 80%-90%. FISH positivo apenas para Bcl-6. Confirmada infiltração em SNC por líquido. Estadiamento IVB, R-IP1 3. Foi tratado com rituximabe, etoposideo, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (R-da-EPOCH) 6 ciclos, associado à quimioterapia intratecal, com resposta completa. Intensificado tratamento com metotrexato em altas doses, porém houve progressão de doença em SNC após segundo ciclo. Foi refratário a esquemas de resgate com MTX, ifosfamida, citarabina, thiotepa e ibrutinibe, evoluiu a óbito 10 meses após o diagnóstico. Caso 2: Mulher, 77 anos, iniciou investigação por turvação e diminuição da acuidade visual. Tivera herpes zoster havia 6 meses. Exame clínico indicou retinite biocular, de provável etiologia viral, além de esplenomegalia palpável. Exames com discreta anemia e plaquetopenia, linfopenia, hipogamaglobulinemia, aumento de DHL e sorologia positiva para citomegalovírus IgM. Recebeu tratamento com antiviral, evoluiu com melhora do quadro ocular. TC de abdome mostrou apenas esplenomegalia homogênea, mas PET evidenciou também nódulo na adrenal esquerda de 2,3 x 2,0 cm (SUV 8,7). A biópsia do nódulo concluiu diagnóstico de LDGCB, NCG, com diferenciação plasmocitária, Ki67 60-70%. Estadiamento IEA, R-IP1 2. Paciente em vigência de tratamento quimioterápico com protocolo R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona). **Discussão:** O LNHPA é um linfoma raro e de alto grau que acomete predominantemente homens na sexta e sétima décadas de vida. É frequentemente bilateral e volumoso no momento da apresentação, com sintomatologia diversa, inclusive dor abdominal, febre, emagrecimento, sudores noturna, sintomas de insuficiência adrenal como hipotensão, hiponatremia, fadiga, hiperpigmentação da pele e vômitos. Comuns alterações neurológicas causadas por disseminação secundária para o SNC. É um linfoma histologicamente comprovado de uma ou ambas as glândulas adrenais em pacientes sem história prévia de linfoma e, em caso de envolvimento de outros órgãos ou linfonodos, a lesão adrenal deve ser inequivocamente dominante. Em 80% dos casos é um LDGCB NCG, como nos casos relatados. O LPA é considerado doença rara, agressiva e de prognóstico ruim, com sobrevida média de um ano de 20%.

### 185 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DOS PACIENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE LINFOMAS DE UM HOSPITAL TERCIÁRIO DE SÃO PAULO

Machado NS, Querido JC, Oliveira MF, Magalhães LP, Baiocchi O

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

**Objetivo:** Traçar o perfil dos pacientes do ambulatório de linfomas da Unifesp. **Métodos:** Estudo retrospectivo feito através de coleta e análise de informações de banco de dados. Foram selecionados todos os pacientes adultos e idosos, de ambos os sexos, em programação terapêutica, tratamento quimioterápico antineoplásico ou seguimento clínico, atendidos no ambulatório de linfomas da Unifesp em agosto de 2018. Foram excluídos pacientes cujos dados no prontuário estavam incompletos. Foram analisados dados como sexo, idade, diagnóstico oncológico, presença de comorbidades, tratamento, risco nutricional (RN) e IMC. A classificação de IMC usada para adultos foi de baixo peso quando < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, eutrofia ≥ 18,5 e < 25 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso ≥ 25 e < 30 kg/m<sup>2</sup> e obesidade ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; e para idosos baixo peso quando < 23 kg/m<sup>2</sup>, eutrofia ≥ 23 e < 28 kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso ≥ 28 e < 30 kg/m<sup>2</sup> e obesidade ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. O risco nutricional foi avaliado pela ferramenta Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002). Os resultados foram apresentados em porcentagem, média e desvio-padrão (DP). **Resultados:** A amostra foi composta por 80 pacientes, 60% do sexo feminino (n = 48). Quanto à idade, 41,3% (n = 33) eram idosos e 58,8% (n = 47) eram adultos, média de 41 anos entre os adultos, com mediana igual a 45 e DP de ±12,1 anos, e 70

anos entre os idosos, com mediana igual a 70 e DP de  $\pm 6,7$  anos. O diagnóstico mais prevalente foi o linfoma não Hodgkin (LNH) (n = 53), representou 66,3% dos casos, seguido pela prevalência de 26,3% de linfoma de Hodgkin (LH) (n = 21) e 7,5% (n = 6) outros diagnósticos. A maioria dos pacientes atendidos (57,5%; n = 46) estava fora de tratamento, 31,3% recebiam quimioterapia (n = 25) e 9 estavam em programação terapêutica (11,3%). Além do diagnóstico oncológico, 55% dos pacientes (n = 44) apresentavam comorbidades. Após aplicação da NRS-2002, verificou-se que 16,3% dos pacientes (n = 13) apresentavam risco nutricional. Em relação ao IMC entre os adultos, 8,5% apresentavam baixo peso (n = 4), a maioria dos pacientes se encontrava em eutrofia (36,2%; n = 17) ou sobrepeso (36,2%; n = 17) e 19,1% apresentavam algum grau de obesidade (n = 9). A média do IMC entre os adultos foi de 25,7 kg/m<sup>2</sup>, com mediana igual a 26,2 e DP  $\pm 5,8$ . Entre os idosos, a prevalência de baixo peso e obesidade foi igual, ambos representaram 24,2% dos pacientes (n = 8), 48,5% eutróficos (n = 16). A média do IMC entre os idosos foi de 26,7 kg/m<sup>2</sup>, com mediana igual a 26,1 e DP  $\pm 5,0$ . **Discussão:** Observou-se no estudo uma prevalência de indivíduos do sexo feminino, o que está em desacordo com dados epidemiológicos que mostram maior propensão dos homens de desenvolver linfomas tanto Hodgkin quanto não Hodgkin. A maioria dos pacientes apresenta algum subtipo de LNH, o que corrobora as estatísticas da doença, visto que representam 80% dos casos de linfoma. Apesar de grande parte dos indivíduos de ambas as faixas etárias apresentar IMC eutrófico ou algum grau de sobrepeso/obesidade, dados que reforçam achados na literatura, é bem estabelecida a presença de sintomas gastrintestinais que interferem na ingestão alimentar e perda ponderal. **Conclusão:** Quanto ao estado nutricional dos pacientes observados e os achados na literatura, é possível confirmar a necessidade de triagem de RN e acompanhamento nutricional especializado para minimizar efeitos colaterais do tratamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes onco-hematológicos.

### 186 CARACTERIZAÇÃO IMUNO-HISTOQUÍMICA E POR FISH DE LINFOMAS DIFUSOS DE GRANDES CÉLULAS B EM DOIS CENTROS ONCOLÓGICOS

Fischer TRC<sup>a</sup>, Roque F<sup>b</sup>, Jacob-Ferreira ALB<sup>b</sup>, Farias DLC<sup>b</sup>, Rocha TMBS<sup>a</sup>, Neotti T<sup>a</sup>, Paes RP<sup>b</sup>, Soares FA<sup>a</sup>, Costa FD<sup>a,b</sup>, Scheinberg P<sup>b</sup>

<sup>a</sup> AC Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** A revisão de 2017 da Classificação dos Tumores Hematopoéticos e Linfóides da Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu as entidades linfomas de células B de alto grau, *double hit* (DH) ou *triple hit* (TH) e recomendou a determinação do perfil da célula de origem (CO) dos linfomas difusos de grandes células B (LDGCB). A CO pode ser similar às células B do centro germinativo (GCB) ou às células B ativadas (ABC), com pior prognóstico. Pela dificuldade de acesso ao *gene expression profile* (GEP), a OMS recomenda a definição dos perfis GCB e não GCB pela imuno-histoquímica (IHQ). Estima-se que 5% a 10% dos LDGCB usuais sejam na verdade DH ou TH, caracterizados pelo rearranjo de MYC associado ao de BCL2 e/ou BCL6 pela hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), com evolução agressiva. Adicionalmente, nos LDGCB, o achado de alta expressão proteica do MYC e BCL2 por IHQ caracteriza o linfoma duplo expressor (DE), também com prognóstico ruim. **Objetivo:** Como essa caracterização é cada vez mais importante na decisão clínica, este estudo se propõe a avaliar a frequência de linfomas DE, DH e TH e o subtipo de CO em LDGCB de dois hospitais oncológicos de São Paulo. **Material e métodos:** Fez-se revisão central de LDGCB em adultos de dois hospitais oncológicos da cidade de São Paulo, para a confecção de *tissue microarrays* (TMA). Nesses, avaliou-se a CO pelos algoritmos de Hans e de Choi por IHQ, foram avaliados CD10, MUM1, BCL6, GCET1 e FOXP1. A determinação da CO por GEP não estava disponível. A expressão de MYC e BCL2 foi avaliada para definir o perfil DE, análise por FISH de todas as amostras para rearranjos dos genes MYC, BCL2 e BCL6. **Resultados:** Foram avaliadas 85 amostras. O algoritmo de Hans classificou 35,3% dos casos (n = 30) como GCB e 64,7% (n = 55) como não GCB e o de Choi mostrou que 40% (n = 34) eram GCB e 60% (n = 51) eram não GCB. Os algoritmos foram concordantes em 88,2% (n = 75). A IHQ para MYC foi positiva em 2,4% (n = 2) e BCL2 em 22,4% (n = 19), mas sem DE. Detectou-se rearranjo do MYC em 4,7% (n = 4), sem casos TH e com 2,4% (n = 2) DH, um caso

MYC/BCL2 e outro MYC/BCL6. Ambos eram GCB pelos 2 algoritmos. Todos os casos com rearranjo de BCL2 por FISH foram também positivos na IHQ, ao contrário do MYC, com todos os 4 casos com FISH positivo negativos na IHQ. Entre os casos discrepantes entre Hans e Choi, nenhum era DH ou teve rearranjo do MYC. Um desses foi MYC positivo por IHQ ( $\geq 40\%$ ), GCB pelo algoritmo de Choi e não GCB pelo de Hans. **Discussão:** A caracterização dos LDGCB como DH, TH ou DE tem importantes implicações diagnósticas e prognósticas. Em nosso estudo encontramos 2,4% de DH e nenhum caso DE. Além disso, não houve correlação entre alterações do MYC por FISH e a IHQ. Esses achados podem ser explicados porque o parceiro do gene MYC no rearranjo pode influenciar a sua expressão proteica. A depender do ponto de quebra e fusão desse gene, pode ocorrer alteração estrutural no epítipo de reconhecimento do anticorpo, com ausência de ligação e consequente negatividade. A concordância dos algoritmos de Hans e Choi foi elevada. **Conclusão:** Os achados demonstram positividade menor do que a da literatura para LDGCB DH ou TH, assim como para DE. Houve elevada correlação entre os algoritmos de Hans e Choi. Outros estudos para determinação dessas alterações em nosso país se fazem necessários para melhor caracterização do perfil populacional.

### 187 CLINICAL FEATURES OF PATIENTS WITH ERDHEIM-CHESTER DISEASE AND ROSAI-DORFMAN DISEASE IN BRAZIL

Brandão AAGS<sup>a,b,c</sup>, Fatobene G<sup>b,c</sup>, Abdo A<sup>a,b</sup>, Rodrigues CA<sup>c</sup>, Novis Y<sup>c</sup>, Pereira J<sup>a,b</sup>, Rocha V<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Division of Hematology, Transfusion Medicine and Cell Therapy, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>c</sup> Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brazil

**Introduction:** Histiocytic neoplasms are rare entities characterized by abnormal accumulation of cells from the mononuclear phagocyte system. Erdheim-Chester Disease (ECD) and Rosai-Dorfman Disease (RDD) are members of formerly called non-Langerhans Histiocytosis and there are few published cohorts specifically addressing these patients, mainly from North America and Europe. Given the scarcity of data on these disorders in Latin America, we have established a registry in São Paulo to collect clinical and biological material of ECD and RDD patients. **Methods:** We retrospectively collected clinical data on biopsy-proven ECD and RDD patients diagnosed and treated at two reference centers for histiocytic disorders (Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e Hospital Sírio-Libanês, Brazil) from January 2006 to July 2019. **Results:** Nineteen patients with confirmed diagnosis of ECD (n: 16) or RDD (n: 3) were included. RDD patients were younger (median 33.8 vs. 53 years, respectively), with male predominance in both groups and no familial history of histiocytosis. The median follow-up was 35 months (1-140). The median time to diagnosis was 12 months in the ECD group (0-142). Immunohistochemistry findings showed positivity for CD68 in 15 (94%) of ECD and in all of the RDD cases, CD1a negativity in all cases, and S100 was positive in 3 (19%) of ECD and in 2 (66%) of the RDD cases. The organs affected in ECD patients were bone (75%), skin (44%), CNS (44%), lymph nodes (31%), lung (12.5%), liver (6%), spleen (6%), and GI (6%). CNS lesions occurred mostly in hypophysis (86%). Xanthelasma and xanthoma were the most common skin lesions (43%). Osteosclerosis was present in 9 (56%) ECD patients, retroperitoneal fibrosis in 6 (38%), coated aorta in 4 and orbital infiltration in 4. Two patients with RDD had classical sporadic disease involving nodes, CNS and bone, and one had cutaneous RDD. BRAF status was available in 13 patients of the cohort (11 ECD and 2 RDD) with a BRAF mutation in three (27%) ECD cases and in one RDD patient. All ECD patients received treatment due to symptomatic disease with a median of two lines of treatment (1-7). The most frequent first-line treatments for ECD were: interferon (69%), steroids (31%), thalidomide (12.5%), vemurafenib (6%) and tumoral resection (6%). Six out of nine evaluable patients exposed to interferon in first line showed at least partial response, with an overall response rate of 67%. Beyond first-line therapy, chemotherapy with cladribine (4 patients), LCH-like etoposide-containing protocols, vinblastine, methotrexate and mercaptopurine (2 patients) was used. Other treatments were radiotherapy (4 patients) and cobimetinib, imatinib and infliximab, each in one patient. Progression-free survival at 2 years was 45% (95% CI 0.17-0.71) in 13

evaluable ECD patients after first line treatment. One patient died due to infectious complications following a single cycle of cladribine. **Conclusion:** To our knowledge, this is the largest Latin American cohort of patients with ECD and RDD reported to date. Our findings resemble demographic characteristics, sites of involvement and treatment choices reported by other groups, yet it is noteworthy that the proportion of ECD patients bearing a BRAF mutation (27%) seemed to be lower than previously reported (approximately 50%). However, this needs to be analyzed cautiously due to the small number of subjects. A national registry is needed to confirm these preliminary data.

### 188 CRIZOTINIBE COMO TERAPIA DE RESGATE PARA LINFOMA T ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS SISTÊMICO ALK POSITIVO: UM RELATO DE CASO

Campos G, Abreu MEB, Farias JSH, Lima RB, Munhoz EC

Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil

**Objetivo:** Descrever o caso de uma paciente com linfoma T anaplásico de grandes células sistêmico ALK positivo em recaída e refratário a várias linhas de tratamento que obteve resposta completa após o uso de crizotinibe, um inibidor de ALK (*anaplastic lymphoma kinase*). **Métodos:** Revisão de prontuário e de literatura. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 29 anos, com diagnóstico de linfoma não Hodgkin T anaplásico de grandes células ALK positivo, previamente submetida a 4 linhas de tratamento, obteve no máximo resposta parcial entre elas (CHOP, DHAP, ICE e GDP). Em vigência da última linha de tratamento, apresentou nova progressão clínica – surgimento de sintomas B e linfonodomegalia. Optamos por iniciar crizotinibe na dose de 500 mg/dia como terapia de resgate. Após um mês de uso da medicação, a paciente obteve resposta metabólica completa. Diante da indisponibilidade de doador alogênico, foi submetida a transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas, com o condicionamento LEAM, como terapia de consolidação. Encontra-se em remissão até o presente momento, sem tratamentos adicionais, 11 meses após o transplante. **Discussão:** O linfoma T anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) é um linfoma não Hodgkin T CD30+ agressivo, corresponde a 3% dos linfomas em adultos. Mais frequente em homens, costuma se apresentar em estágios avançados com sintomas B. É comum o envolvimento extranodal e menos frequente o acometimento de sistema nervoso central e medula óssea. A alteração genética mais comum é a translocação entre o gene ALK no cromossomo 2 e o gene NPM no cromossomo 5; formam a proteína de fusão NPM-ALK em até 85% dos casos. Metade dos LAGCs é ALK positivo; nesses, o prognóstico é mais favorável comparado com os demais linfomas de células T; a sobrevida em 5 anos é de 70%-90%. Devido à raridade da doença, não há estudos randomizados que guiem o tratamento. Esquemas com antraciclina (CHOP ou CHOP-like) são adequados para doença ALK positivo, com 90% de taxa de resposta e 70% de sobrevida global em 5 anos. Para doença refratária ou recaída, a abordagem mais recomendada é quimioterapia em alta dose seguida por transplante de células-tronco hematopoéticas, em pacientes com doença de maior risco e com piores respostas ao tratamento inicial, os maiores avanços consistem em terapias contra CD30 e ALK. O crizotinibe é um inibidor de ALK com boa disponibilidade oral. Demonstrou ótimas taxas de resposta em curto prazo, porém há poucos estudos com seguimento em longo prazo. Em um estudo com pacientes com linfoma não Hodgkin ALK+ com doença recaída/refratária, o crizotinibe em monoterapia levou a uma taxa de resposta de 91% nos pacientes com LAGCs. Foi bem tolerado; a maioria dos eventos adversos relacionados foi grau 1. Todas as progressões ocorreram nos primeiros 3 meses de uso. **Conclusão:** O caso relatado mostra a possibilidade de tratamento de linfoma T anaplásico de grandes células sistêmico ALK+ com o inibidor de ALK crizotinibe. Estudos corroboram a possibilidade de resposta satisfatória em curto prazo em doença recaída/refratária. Entretanto, como visto no caso descrito, pode também ser usado com ponte para um transplante e assim alcançar resposta mais duradoura.

### 189 DESNUTRIÇÃO GRAVE EM PACIENTE PORTADORA DE LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B COM ACOMETIMENTO GÁSTRICO: UM RELATO DE CASO

Querido JC, Oliveira MF, Machado NS, Magalhães LP, Baiocchi O

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

**Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente com LNH DGCB, em estadiamento IV B, com acometimento gástrico, acompanhada em um ambulatório de hematologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de São Paulo, com quadro de desnutrição grave. **Métodos:** As informações foram coletadas por meio do prontuário eletrônico do paciente, acompanhamento de consultas, avaliação antropométrica e revisão da literatura. **Relato de caso:** Paciente previamente hígida, 42 anos, com peso habitual de 54 kg e perda ponderal de 45% ao diagnóstico, com índice de massa corporal (IMC) igual a 13,2 kg/m<sup>2</sup>, em estadiamento avançado da doença. Inicialmente, apresentava baixa ingestão alimentar e episódios regulares de êmese, foi orientado manejo dietoterápico de sintomas e o uso de suplemento oral industrializado, porém com baixa adesão às orientações nutricionais. Foi submetida a três esquemas de quimioterapia, evoluiu com perda progressiva de peso, o menor foi 25,1 kg e IMC igual a 11,15 kg/m<sup>2</sup>, classificado como desnutrição grave. Manteve quadro com IMC de 12,62 kg/m<sup>2</sup>, circunferência do braço igual a 6,1 cm e área muscular do braço igual a 1,1 cm, ambas < percentil 5, prega cutânea tricipital igual a 13,6 mm, entre percentil 5-50 e circunferência da panturrilha igual a 24,6 cm, em outras consultas feitas. Devido ao acometimento do estômago, e à impossibilidade de alimentação via oral, foi submetida a jejunostomia, porém manteve ingestão alimentar via oral, apesar de contraindicada, acompanhada de vômitos frequentes. Em endoscopia digestiva alta recente, verificou-se ausência de sinais de doença, confirmada por biópsia, no entanto apresentava cicatriz em câmara gástrica, com obstrução total, que justificaria os vômitos frequentes; foi encaminhada para avaliação de possível gastrectomia. **Discussão:** O quadro de desnutrição grave pode estar associado a fatores ligados à doença ou a fatores secundários ligados à localização e ao tratamento antineoplásico, que resultam em sintomas gastrintestinais como náusea, êmese, entre outros, contribuem para uma baixa ingestão alimentar e consequente perda progressiva de peso, como observado na literatura. A paciente apresenta, no momento, resposta completa ao tratamento. Entretanto, haveria indicação de consolidação com transplante, contraindicado devido ao quadro de desnutrição. O estado nutricional e a perda ponderal, de acordo com diversos estudos, são importantes fatores prognósticos, podendo afetar negativamente a resposta à quimioterapia e sobrevida do paciente. **Conclusão:** Visto que o estado nutricional pode impactar significativamente no prognóstico do paciente onco-hematológico, pode-se destacar a importância do acompanhamento e intervenção nutricional especializada precoce; longo de todo curso da doença, adequam-se às necessidades do paciente com o objetivo de manter ou recuperar o estado nutricional e contribuir para a efetividade do tratamento, permitindo ao paciente todas as possibilidades terapêuticas possíveis.

### 190 DIAGNOSIS AND TREATMENT OF AGGRESSIVE NON-HODGKINS LYMPHOMA IN PREGNANCY: MULTIDISCIPLINARY APPROACH OUTCOMES OF A CHALLENGING DILEMMA

Brandão AAGS<sup>a</sup>, Brandão TGNS<sup>b</sup>, Kondo AM<sup>b</sup>, Rosa LI<sup>a</sup>, Carranza J<sup>a</sup>, Pereira J<sup>a</sup>, Francisco RPV<sup>b</sup>, Rocha V<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Division of Hematology, Transfusion Medicine and Cell Therapy, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Division of Obstetrics, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

**Objective:** To report the experience of a Brazilian academic center in managing aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) during pregnancy. **Patients and methods:** Three patients were followed-up by hematologists and obstetricians. All patients had a confirmed diagnosis of aggressive NHL during pregnancy and received chemotherapy before delivery. Data were collected retrospectively. **Results:** Case 1: 39 years old, healthy, 3rd pregnancy. Diagnosis of sporadic Burkitt's lymphoma after investigation of an unexpected abdominal volume increase for the gestational age (GA) of 20 weeks, stage IV by Ann-Arbor due to bilateral ovarian and adrenal involvement. Chemotherapy (modified LMB-95 regimen) was started at 21 weeks of GA, omitting methotrexate. There were no G3/4 toxicities except cytopenias. Additional chemotherapy (R-IVAC, 1 cycle) was employed and cesarean section performed 21 days after, with GA of 29 3/7 weeks. Newborn (NB) without malformations, weight 1,140 g (p50), required

orotracheal intubation and ICU transfer, but was discharged without sequelae. Patient restarted protocol LMB on the 10th postpartum day, achieving complete remission. Case 2: 21 years old, healthy, 3rd pregnancy. Diagnosis of primary gastric diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) with GA of 22 weeks, after evaluation of weight loss and hematemesis, with II2 Lugano stage. Cytoreductive strategy (COP regimen) was started, followed by R-CHOP (2 cycles), without G3/4 toxicities. Patient lost follow-up before delivery due to social frailty. At a GA of 34 6/7 weeks labor was induced and vaginal birth was achieved. NB without malformations or need for intensive care, weight 1,998 g (p10). R-CHOP was restarted on the 12th postpartum day, but loss of follow-up occurred once again. Patient developed chemo-refractory disease and palliative care strategy was instituted. Case 3: 36 years old, healthy, 2nd pregnancy. Diagnosis of DLBCL stage II, with GA of 23 3/7 weeks, after investigation of cervical adenopathy. COP regimen was initiated due to superior vena cava syndrome with a GA of 31 3/7 weeks, succeeded by R-CHOP (1 cycle), without G3/4 toxicities. Gestational diabetes and left internal jugular vein thrombosis occurred. Cesarean section was performed on the 23rd day after R-CHOP, with a GA of 35 6/7 weeks, after failed induction of labor. NB without malformations or need for intensive care, weight 2,530 g (p50). R-CHOP cycle 2 was started on the 16th postpartum day, with 6 total cycles predicted. **Discussion:** Diagnosis of aggressive NHL during pregnancy is associated with ethical challenges, combining the urgency of treating a potentially lethal disease and the need to avoid teratogenic effects. All our cases were diagnosed after 20 weeks of pregnancy (fetal organogenesis period) and followed by a specialized obstetric team. Despite chemotherapy, the side effect profile was acceptable. No fetal malformations were found. All deliveries were preterm due to maternal condition. **Conclusion:** Aggressive NHL in the setting of pregnancy is unusual and its management is challenging. Few evidences suggest that treatment with chemotherapy is safe after 20 weeks of pregnancy. Our results were compatible with prior data, but with a small sample size due to its rarity. Centers with expertise in treating this condition should be encouraged to develop a multicentric database.

### 191 DOENÇA RELACIONADA A IGG4 EM ASSOCIAÇÃO COM LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B

Menezes I, Medeiros GRO, Marchesini R, Ronconi AC, Azambuja AP, Rebutini PZ, Sola CBS, Spinelli BFB, Nabhan SK

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

**Introdução:** A doença relacionada a IgG4 (DRIGG4) é uma desordem recentemente reconhecida e descrita como uma entidade clinicopatológica específica em 2003. Caracteriza-se por uma doença crônica, inflamatória, multissistêmica e cursa com aumento dos órgãos envolvidos. Alguns estudos têm demonstrado uma maior incidência de neoplasias nesses pacientes, aproximadamente 3,5 vezes maior do que na população geral. **Objetivo:** Descrever um caso de doença relacionada a IgG4 em associação com linfoma difuso de grandes células B. **Relato de caso:** AAC, masculino, 63 anos, diagnóstico prévio de cirrose hepática de etiologia alcoólica. Durante investigação de hepatopatia crônica, notada em RM de abdome presença de linfonodomegalia retroperitoneal associada a fibrose retroperitoneal, além de lesões de aspecto infiltrativo em seios renais e ureteres e densificação dos planos adiposos periaórticos com lesões que envolveu parcialmente a aorta abdominal infrarrenal, sugeriu investigação para doença relacionada a IgG4. Na avaliação, dosagem sérica de IgG4 de 36.100 mg/L (VR 30 - 2.010 mg/L) e eletroforese de proteínas com pico policlonal; foi iniciada corticoterapia devido à hipótese provável dessa doença. Após 6 anos dos primeiros achados radiológicos, o paciente evoluiu com linfonodomegalia cervical direita de aproximadamente 3 cm, tomografia demonstrou nódulo na glândula parótida direita, com contornos irregulares e atenuação heterogênea, medindo 28 x 19 mm. Foi submetido a PAAF com achados citológicos compatíveis com neoplasia maligna pouco diferenciada e encaminhado a paratireoidectomia direita com esvaziamento cervical. Exame histológico e perfil imuno-histoquímico condizentes com linfoma de células médias a grandes, com arquitetura difusa, áreas de necrose e alto índice proliferativo (80%-90%), condizente com linfoma difuso de células B (LDGCB), tipo centro germinativo. Feito PET-CT com evidência de dis-

creto aumento do metabolismo glicolítico em linfonodos mediastinais, paravertebrais e interaortocavais e em espessamento peritoneal (SUV máx 5.0); além de área focal de aumento do metabolismo em região de manipulação cirúrgica prévia submandibular direita (SUV máx 4,9). Iniciou quimioterapia com esquema CHOP devido ao diagnóstico de LDGCB e segue em tratamento ambulatorial. **Discussão:** A DRIGG4 caracteriza-se por uma doença fibroinflamatória associada a lesões tumefativas; exame anatomopatológico demonstra um denso infiltrado linfoplasmocitário rico em plasmócitos positivos para IgG4, fibrose estoriforme e, frequentemente, concentrações séricas de IgG4 elevadas. Pode acometer praticamente todos os órgãos e abrange entidades antigamente descritas de forma isolada como pancreatite autoimune, tireoidite de Riedel, síndrome de Mikulicz, tumor de Kuttner, fibrose retroperitoneal, fibrose mediastinal e periaortite. Devido à apresentação clínica ampla e variável, seu reconhecimento é um desafio diagnóstico. Sua associação com neoplasias malignas tem sido demonstrada na literatura, e entre as malignidades descritas destacam-se os linfomas, principalmente linfoma MALT e linfomas não Hodgkin, como LDGCB. Dado que a DRIGG4 pode mimetizar doenças linfoproliferativas, a avaliação da clonalidade nas amostras biopsiadas é essencial. Portanto, deve-se considerar a possibilidade de neoplasias como complicações dessa doença, o que torna imprescindível seu rastreamento e vigilância.

### 192 ENVOLVIMENTO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTE COM LINFOMA DO MANTO

Portich JP, Ribeiro AS, Silva JPMD, Rigo SR, Catelli DH, Santos EDD, Nunes FCL, Soares TB, Ribeiro TCM, Paz AA

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

**Introdução:** O linfoma do manto é uma neoplasia única por ser um linfoma de baixo grau, mas com comportamento agressivo. As manifestações extranodais mais comuns são envolvimento da medula óssea e trato gastrointestinal. O risco de envolvimento do sistema nervoso central (SNC) não é muito estudado e não existem consensos sobre estadiamento adequado. **Objetivo:** Apresentar um caso de um paciente com acometimento do sistema nervoso central por linfoma do manto atendido no serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Relato de caso:** Paciente masculino, 57 anos, fez diagnóstico de linfoma do manto, estágio IV, envolvimento de medula óssea, MIPI alto risco e PET diagnóstico que evidenciava aumento de linfonodos supra e infraiafragmáticos, comprometimento pulmonar, baço, pâncreas e orofaringe. Paciente iniciou tratamento com 3 ciclos de R-CHOP e 2 ciclos de R-DHAP. Antes de iniciar o terceiro ciclo de R-DHAP, apresentou queixa de diplopia com progressão gradual. Também apresentava aumento de sonolência e restrição a atividades. Ao exame físico, apresentava estrabismo convergente, motricidade extrínseca ocular com paresia de VI par craniano direito e desvio de comissura labial para a esquerda, além de disdiadococinesia leve simétrica. Foi encaminhado para internação para investigação. Fez ressonância magnética de crânio somente com áreas de microangiopatia moderada. Punção lombar evidenciou vários linfócitos; a imunofenotipagem foi compatível com infiltração por células B linfoides maduras clonais. Paciente apresentou rápida pioria clínica, com alteração do nível de consciência, sem outras causas identificáveis. Também foi evidenciado crescimento de nódulos cutâneos em membro inferior, de rápida evolução. Devido à neoplasia de prognóstico muito reservado, foram definidos com parentes cuidados paliativos e o paciente veio a óbito. **Discussão:** O envolvimento do SNC no linfoma do manto é raro. Um coorte de casos identificou uma prevalência de 4,1%. Os fatores histologia blastoide, sintomas B, aumento de LDH, ECOG ruim e MIPI alto foram possíveis indicadores de envolvimento SNC. Foi sugerido que pacientes com um ou mais fatores de risco fossem considerados como alto risco e que, para esses, fosse feita pesquisa em líquido, preferencialmente com imunofenotipagem, ainda que tais pacientes devam fazer profilaxia, sobretudo quando não são usados esquemas de altas doses de metotrexato e citarabina. **Conclusão:** O caso acima elucida a importância de considerarmos a investigação do SNC para pacientes com linfoma do manto que preenchem os critérios de risco.

### 193 ESTUDOS CLÍNICOS COM BISSIMILARES NO BRASIL: RESULTADOS DE UM PLANO DE AÇÃO NACIONAL QUE ELEVOU O NÚMERO DE PACIENTES RECRUTADOS NO ESTUDO RTX83-AC-01-11

Castilho V, Ladislau L, Paula MI, Alcântara A, Gimenez L, Cardoso ACF, Bueno MM

Pesquisa Clínica – Libbs, Brasil

**Objetivos:** Identificar as principais barreiras no recrutamento de pacientes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) para um estudo internacional e multicêntrico com o biossimilar RTX83 (rituximabe), propor ações e analisar o efeito na redução das barreiras. **Material e métodos:** A partir de reunião com pesquisadores e coordenadores de pesquisa clínica participantes do estudo clínico do RTX83, a Libbs Farmacêutica organizou um plano de ação que englobou estratégias de educação continuada para médicos e pacientes e melhorias no acesso a recursos limitados do sistema público de saúde. **Resultados:** As principais barreiras no recrutamento relacionadas ao biossimilar foram a atitude negativa (desconfiança?) de médicos e pacientes em relação aos biossimilares, causados por equívocos ou falta de conhecimento sobre o que é ou como é desenvolvido um biossimilar, o que levou a baixa motivação entre os pesquisadores. Questões não relacionadas ao uso do biossimilar incluíram a escassez de redes de pesquisa clínica, falta de conhecimento dos pacientes sobre estudos clínicos, complexidade das doenças onco-hematológicas, complexidade do estudo e os critérios de elegibilidade. O plano de ação reforçou e difundiu o conceito de pesquisa com biossimilar através de: 1) site brasileiro sobre biossimilares ([www.biossimilaresbrasil.com.br](http://www.biossimilaresbrasil.com.br)); 2) publicações científicas em congressos; 3) anúncios em revistas médicas e de pacientes; 4) visitas a centros de pesquisa em 15 estados para orientar sobre o estudo e os biossimilares, bem como visitas a patologistas de centros de tratamento não incluídos no estudo para que os pacientes fossem encaminhados para os centros de pesquisa; 5) vídeo para pacientes que explica o que é pesquisa clínica; 6) envolvimento do secretário estadual de Saúde local; 7) estratégias para o diagnóstico precoce do câncer; 8) pagamento de PET-CT para os pacientes do estudo, pois esse exame é de difícil acesso pelo sistema público de saúde no Brasil. No ano anterior ao plano de ação apenas 11 pacientes foram recrutados e 4 randomizados. Após a difusão do plano de ação e no fim do período de inclusão, 51 pacientes foram recrutados (aumento de 3,6 vezes no número de pacientes) e 28 randomizados (aumento de 7 vezes), o que permitiu que o Brasil atingisse sua meta em relação à inclusão dos pacientes. **Discussão:** Projetos de educação médica continuada ampliaram o conhecimento e o entendimento sobre o que é um biossimilar. Uma referência de rede nacional para centros de pesquisa pode atuar como facilitador através da promoção da comunicação e melhoria da integração. Superar os recursos escassos no sistema público de saúde tem impacto no aumento do número de ensaios clínicos de câncer. Abordagens multidimensionais, como o plano de publicação, as estratégias de triagem e recrutamento e atividades de conscientização foram as melhores estratégias para elevar o recrutamento de pacientes. Estudos com biossimilares são necessários para fornecer produtos biossimilares de alta qualidade para aumentar o acesso dos pacientes aos medicamentos biológicos. **Conclusão:** A mudança da atitude do médico e paciente em relação à participação em ensaios clínicos com biossimilares mostrou que as barreiras foram superadas através da educação continuada e melhorias no acesso a recursos médicos no sistema público de saúde.

### 194 EXPERIÊNCIA COM A ASSOCIAÇÃO DE BENDAMUSTINA E RITUXIMABE PARA DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS B: EXPERIÊNCIA DE CENTRO ÚNICO BRASILEIRO

Vaisberg PHC, Mendes RFP, Seiwald MCN, Fonsêca ARBM, Molla VC, Pereira AD, Szor RS, Ferreira AM, Serpa MG, Tucunduva LTCDM, Novis Y, Arrais-Rodrigues C

Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

**Introdução:** O uso de bendamustina associado a rituximabe (BR) já foi amplamente testado em linfomas B indolentes. Devido a atrasos no registro da bendamustina em território brasileiro, o manejo com a droga é relativamente escasso em nosso meio. **Objetivo:** Descrever a expe-

riência de um centro privado brasileiro com a associação de bendamustina com rituximabe e compará-la aos esquemas R-CHOP e R-CVP, tradicionalmente usados nesses pacientes. **Métodos:** Foram incluídos neste estudo retrospectivo 60 pacientes com doenças linfoproliferativas B tratados com BR, R-CHOP ou R-CVP entre novembro/2011 e abril/2019. Foram feitos hemogramas periódicos ao longo do tratamento, com avaliação da incidência de toxicidades hematológicas, graduadas por meio do CTC4E 4.0, e de infecções oportunistas. A mediana de seguimento foi de 46 meses (3 a 106). **Resultados:** A mediana foi de 63 anos (31-88), 53% eram do sexo masculino. Foram incluídos 43 pacientes (72%) com linfoma folicular, 7 (12%) com linfoma de zona marginal, 5 (8%) com leucemia linfocítica crônica (LLC)/linfoma linfocítico de pequenas células, 3 (5%) com linfoma de células do manto e 2 (3%) com macroglobulinemia de Waldenström. Entre os 27 pacientes que receberam BR, a bendamustina foi usada na dose de 90 mg/m<sup>2</sup> D1 e D2 em 73% dos casos e em doses mais elevadas nos demais. A maioria dos pacientes (73%) completou 6 ciclos de tratamento. BR foi o tratamento de primeira linha em 85% dos casos. Excluindo os casos de LLC, 81% dos pacientes com linfomas B fizeram manutenção com rituximabe a cada 8 semanas após o tratamento inicial. O esquema foi bem tolerado e houve apenas 5 episódios de neutropenia febril. Não foram registrados óbitos relacionados ao tratamento. A taxa de resposta global foi de 100%, 96% apresentaram resposta completa (RC). Quanto à incidência de infecções oportunistas, um paciente apresentou reativação de citomegalovírus, um apresentou reativação de herpes simples genital e 4 desenvolveram infecções de vias aéreas de repetição possivelmente associada a linfopenia, tardiamente após o término do tratamento. Excluindo então os pacientes com LLC, comparamos 23 pacientes com linfomas B tratados com BR com 33 pacientes tratados com R-CHOP (n = 20) ou R-CVP (n = 13). A mediana de idade foi semelhante entre os que receberam BR (65 anos) e os demais esquemas (62 anos), bem como a frequência de pacientes tratados em primeira linha (81% para BR, 94% para os demais). O uso de fator de crescimento foi menor entre os que receberam BR (13%) do que nos que receberam os demais esquemas e não houve casos de alopecia com BR, enquanto que ela foi descrita em 100% dos casos nos demais esquemas. A taxa de resposta foi de 100% nos dois grupos e a taxa de RC foi de 95% para o esquema BR, 84% para o R-CHOP e 92% para o R-CVP. A sobrevida livre de progressão foi de 88% em 4 anos, semelhante entre os 3 esquemas (84%, 88% e 77% para BR, R-CHOP e R-CVP, respectivamente). A sobrevida global foi de 97% em 4 anos. **Discussão e conclusão:** O uso de bendamustina associado a rituximabe para doenças linfoproliferativas B se mostrou seguro e eficaz em uma população brasileira relativamente idosa. Quando comparados aos esquemas tradicionais de quimioterapia para linfomas indolentes B (R-CHOP e R-CVP), essa associação mostrou resultados muito semelhantes, exceto pela não ocorrência de alopecia.

### 195 EXTRANODAL NK/T CELL LYMPHOMA NASAL TYPE: A COHORT STUDY FROM LATIN AMERICA

Rosa LI<sup>a</sup>, Silva-Junior WF<sup>a</sup>, Abdo A<sup>a</sup>, Rego EM<sup>a,b</sup>, Rocha V<sup>a,b</sup>, Pereira J<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Division of Hematology, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>b</sup> Division of Hematology, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

**Objective:** Extranodal natural killer/T cell lymphoma (ENKTL) nasal type is a rare and highly aggressive subtype of lymphoma, predominating in the Asian population and some sites in Latin and Central America. Diagnostic pitfalls and the lack of randomized trials partly explain the unsatisfactory outcomes reported. Since few reports from Latin America are available, we conducted this retrospective study to evaluate clinical characteristics and outcomes in a Brazilian referral center. **Methods:** This is a retrospective single-center study, conducted in an academic center. All patients diagnosed with ENKTL from May 1993 to March 2019 were included. Patients were treated at the discretion of the physician. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method and log-rank test for comparison. Cumulative incidence of relapse (CIR) was calculated using death as a competitor. **Results:** A total of 37 patients with ENKTL were included. Median age was 46 years (range 18-84), with male predominance (54%) and Caucasian ethnic majority (87%). Localized disease (Stages I and II) was predominant (81%) and five cases of primary extranasal disease were found. Skin was the most frequent

extranasal site affected (60%). Five patients had central nervous system (CNS) disease (3 at diagnosis and 2 during progression/relapse). Tumor site infection at diagnosis was documented in 74%. Only six patients had EBV viral load available at diagnosis, with a median of 650 copies/mL (range 482-997). Five patients did not receive any regimen (3 subjects died from sepsis before treatment and 2 received only supportive care). Among the treated patients, anthracycline-based regimens (CHOP-like including or not methotrexate) were the most common regimen (16/32, 50%), followed by concomitant chemotherapy/radiotherapy (CCRT) strategy (8/32, 25%). Asparaginase was included in the treatment in 16% of cases (5/32) and 9% received isolated radiotherapy (RT) (3/32). RT was performed in 81%, mostly with sequential strategies (61%). Incidence of febrile neutropenia and grade 3/4 mucositis during treatment was 88% and 65%, respectively. Complete response (CR) rate after the first-line regimen was 62.5% (95% confidence interval [CI]: 43.7-78.3) and primary refractory disease was found in 18.7%. Regarding the patients who achieved CR, 5-year CIR was 19.1% (95% CI 6.6-36.4). Median follow-up was 8.7 years, with 5-year OS of 45.9% (95% CI: 31.4-67.1) for all patients and 53.9% (95% CI: 38-76.5) among the treated group. Albumin level (< 3.5 g/dL) at diagnosis was associated with worse PFS ( $p = 0.011$ ) and OS ( $p = 0.0057$ ) in the univariate analysis (unadjusted hazard ratio [HR] = 5.16 [95% CI 0.06-0.60,  $p = 0.004$ ]). Sex, staging, age, extranasal type, international prognostic index or employed regimen were not associated with outcomes in our cohort. **Conclusion:** There are few reports of characteristics and outcomes of ENKTL in Latin America. Although the current data show an increase in response and survival rates in localized stages, published reports from non-Asian populations still display poor outcomes. Hypoalbuminemia, as previously described, was associated with worse outcomes in our cohort and, along with the higher toxicity and infection rates, denote the challenge of adapting regimens for the Brazilian population. Cooperative multicenter initiatives and prospective strategies are essential to improve outcomes of this rare and poorly described disease in the non-Asian population.

#### 196 HEPATITE MEDICAMENTOSA POR IBRUTINIBE EM PACIENTE COM LINFOMA DO MANTO

Chaves WS, Rivero KD, Fenili AC, Soares TB, Schulz R, Lima FM

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

**Objetivo:** Relatar um caso de hepatite medicamentosa associada a uso de Ibrutinibe. **Material e métodos:** Relato de caso de paciente atendido em hospital de referência no tratamento de doenças hematológicas. **Relato de caso:** Paciente ASM, masculino, branco. Primeira consulta no ambulatório de hematologia em 15 de janeiro de 2016, aos 65 anos. Tabagista de longa data, sem outras comorbidades. História de 4 meses de evolução de linfonodomegalias na região do ombro e axila E, com crescimento progressivo. Ausência de sintomas B. Feitos biópsia de linfonodo axilar, anatomopatológico e imuno-histoquímica compatíveis com linfoma do manto variante blastoide. Medula óssea sem infiltração pela doença. Tomografias de estadiamento com linfonodomegalias acima e abaixo do diafragma, bem como esplenomegalia volumosa. Indicado tratamento com CHOPx3 + DHAPx3, com plano de TMO autólogo pós-quimioterapia de indução. Fez PET-CT após tratamento quimioterápico, com resposta metabólica completa. Encaminhado ao TMO, porém paciente negou-se a fazer o procedimento. Iniciou terapia de manutenção com rituximabe em 10 de janeiro de 2017. Recidiva com lesão axilar E em outubro de 2018. Iniciada terapia com Ibrutinibe 560 mg/dia em 22 de maio de 2019. Resposta clínica importante. Em 16 de julho, em consulta de acompanhamento, exames demonstram sinais de hepatite aguda: TGP 1142, TGO 659, BT 24, BD 23,7, FA 130, GGT 347. Sorologias virais negativas. Diante da possibilidade de hepatite medicamentosa, suspenso Ibrutinibe. **Discussão:** O Ibrutinibe é uma molécula potente inibidora da tirosina quinase de Bruton (BTK). A BTK, um membro da família Tec quinase, é uma importante molécula de sinalização do receptor antigênico da célula B (BCR) e vias de receptor de citocina. A via BCR está envolvida na patogênese de várias malignidades de células B, inclusive linfoma de células do manto (LCM). É indicado para o tratamento de pacientes adultos com LCM que receberam no mínimo um tratamento anterior contendo rituximabe. Em relação a eventos adversos, as reações mais comumente apresentadas ( $\geq 20\%$ ) são: diarreia, neutropenia, hemorragia (ex.: contusões), dor musculoesquelética, náusea, erupção cutânea e febre. A incidência e o grau de lesão hepática são desconhecidos conforme bula do medicamento. **Conclusão:** O Ibrutinibe surge como uma nova terapia

para linfomas do manto recidivados, porém as complicações devido ao seu uso ainda não são completamente entendidas e estudadas. Seu uso deve ser criterioso e o acompanhamento do paciente deve ser intensificado no início do tratamento.

#### 197 HIPERCALCEMIA DA MALIGNIDADE SECUNDÁRIA A LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B DO ESTÔMAGO: UM RELATO DE CASO

Lopes LF, Proto ALG, Alves AC

Hospital Municipal Dr. Mario Gatti, Campinas, SP, Brasil

**Introdução:** A hipercalcemia é um achado frequente, e quando ocorre em pacientes com neoplasia é denominada hipercalcemia da malignidade (HCM). É uma emergência oncológica e afeta 10%-30% dos pacientes com câncer. **Objetivo:** Relatar um caso que apresentou lesões líticas com hipercalcemia e, na investigação, foi descoberta uma neoplasia hematológica subjacente. **Relato de caso:** RM, 35 anos, branco, casado, ex-tabagista, ex-etilista, iniciou quadro de lombociatalgia esquerda, de 3 meses de evolução, acompanhada de perda ponderal de 10 kg (não associada a dieta) e constipação. A ressonância magnética de coluna toracolombar revelou hérnia discal à esquerda em T11-T12. Foi submetido a laminectomia, pois havia estreitamento do canal vertebral – sem intercorrências. Porém, no pós-operatório, surgiu dor importante em membro superior esquerdo (MSE). O exame físico era normal, exceto por mucosas hipocradas (+/4+) e força grau 2 em membros inferiores e grau 3 em MSE (critérios do Medical Research Council). Iniciada investigação com exames de imagem que revelaram lesões líticas difusas: arcos costais, vértebras, esterno, acrómio e úmero bilateralmente e ossos da bacia. Os exames laboratoriais mostraram cálcio sérico de 15,0 mg/dL (valor de referência [VR]: 8,4-10,2), fósforo de 1,81 mg/dL (VR: 2,5-4,7) e paratormônio (PTH) de 27 pg/mL (VR: 14-72). Cálcio urinário, 25-hidroxivitamina D e peptídeo relacionado ao PTH estavam indisponíveis. Por haver altos níveis de cálcio com PTH normal, foi feita a hipótese de HCM – era necessário descobrir a neoplasia subjacente. Biópsias de medula óssea e crista ilíaca vieram sem malignidades; eletroforese de proteínas séricas sem pico monoclonal. Como ainda não havia foco neoplásico definido, optou-se pela avaliação do trato gastrointestinal e na endoscopia digestiva alta foram identificadas lesões ulceradas em estômago, cujo anatomopatológico revelou infiltração linfocítica atípica na mucosa. O estudo imuno-histoquímico confirmou linfoma de alto grau não classificável. Paciente foi submetido a quimioterapia com rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona, sem intercorrências. **Conclusão:** A descrição deste caso permite atentar para um distúrbio eletrolítico comum, porém pouco diagnosticado: a hipercalcemia. Pode-se perceber, também, que a definição etiológica é o ponto mais importante na investigação, já que a hipercalcemia acidental pode ser a primeira manifestação de uma malignidade não diagnosticada.

#### 198 IMPORTANCE OF COMBINED MODALITY THERAPY FOR EXTRA-NODAL NK/T-CELL LYMPHOMA, NASAL-TYPE: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 15 CONSECUTIVELY 16 PATIENTS

Figueiroa HTR, Baiocchi OCCG, Andrade HD, Marques MO

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

Extra-nodal NK/T-cell lymphoma (ENKTL), nasal-type, is a form of highly aggressive non-Hodgkin's lymphoma. To date there is no consensus about the optimal treatment protocol for this entity, although it is known that combined modality therapy (chemotherapy and radiotherapy) offers the best response, especially when associated with L-asparaginase. Herein, we report 15 consecutively diagnosed cases of ENKTL (ENKTL, nasal-type) from 2010 to 2019 in two lymphoma reference centers in São Paulo, Brazil. **Methods:** Medical records of 15 patients with ENKTL were reviewed and information on age at diagnosis, sex, NHL clinical staging (CS), EBV status, treatment and response to treatment were retrieved. **Results:** 10 patients were male (66.6%), with a median age of 42 y. All, except one, had localized disease (I/II A/B E). Contiguous and destructive dissemination with orbital, lacrimal gland and paranasal sinus involvement were common (33.3%). One patient had concomitant testicular involvement with a bulky mass of 17 cm on left testicle (stage IVB). In situ hybridization (ISH) for EBV was positive

in 14 patients (93.3%). Interestingly, immunohistochemistry for LMP-1 was positive in only 6 (42.8%) patients, highlighting the importance and high sensitivity of ISH for EBV detection. Regarding treatment, 10 patients received GELOX (gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase), 3 patients received VIPD (Etoposide, Ifosfamide, cisplatin and Dexamethasone), 1 patient CHOP and 1 radiotherapy alone. Noteworthy, all patients who received chemotherapy also had consolidation radiotherapy with doses varying from 2,800 to 5,400 cGy. Nine patients had complete response (CR) after treatment (60%) and 6 patients died due to disease progression and infection. There was no disease relapse for those achieving CR with a median follow-up of 24 months (9-46 m). We conclude that ENKTL is an aggressive but potentially curable disease. Also, as the treatment is highly intensive with chemo-radiotherapy, autologous stem-cell transplantation is not indicated as consolidation therapy. In the unavailability of L-asparaginase, VIPD seems a reasonable protocol with a good response rate.

### 199 IPI AND IPT ARE USEFUL IN PREDICTING LOCALIZED NK-T CELL LYMPHOMA PROGNOSIS: 15-YEAR EXPERIENCE AT SANTA CASA DE SÃO PAULO

Barbosa MHF, Purini MC, Paes RAP, Cançado RD, Brasil SAB

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

**Introduction:** NK/T-cell lymphoma (nasal type) is an aggressive, extranodal, EBV-related rare disease. This situation makes prospective studies difficult to do, and diagnosis, prospective indexes and treatment challenging. Our knowledge is based on a small cohort and retrospective series mainly from Far East countries where this disease is more frequent than in Europe and North America. Despite a higher incidence, also observed in South America, including Brazil, studies from this geographical area are rare. **Objectives:** To evaluate NK/T cell lymphoma patients treated at Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brazil over the last 15 years. **Methods:** We retrospectively evaluated NK/T cell (nasal type) patients in a cohort study from 1 January 2003 to 31 December 2017. **Results:** We included 13 patients, with a 0.85:1 male to female ratio and a 39-year median age. All patients had localized superior pneumo-digestive tract disease. However, 54% had systemic symptoms at diagnosis. A CHOP-like regimen plus radiotherapy was the treatment of choice for most of them. Overall survival was 19 months and IPI > 0 and IPT > 0 showed to be prognostic-related. **Conclusion:** NK-T cell lymphoma (nasal type) remains a challenging diagnosis and prognosis. Radiotherapy addition to chemotherapy did not generate a better survival. However, IPI and IPT might reflect some prognostic relevance and may assist in treatment-related decision-making for localized disease.

### 200 LINFOMA ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS ALK NEGATIVO EM PACIENTES COM HIV POSITIVO: RELATO DE TRÊS CASOS

Pinotti CS, Vita RN, Brasil SAB, Purini MC, Paes RAP

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

**Introdução:** Linfomas de células T periféricas (LCTP) são incomuns em pacientes com HIV(+). Relatamos 3 casos diagnosticados com linfoma anaplásico de grandes células (LAGC) ALK(-), um subtipo de LCTP, e HIV(+). **Relatos de caso:** Caso 1: IRM, 37 anos, sexo masculino, LNDs em regiões axilares havia 4 meses com dor e edema local e imobilidade de MMSS. Exame físico: múltiplos nódulos axilares, supraclaviculares e em região inguinal E. Ausculta pulmonar abolida em base D. Exames iniciais: Hb 11,9; leuco 5.700; plaq 128K; DHL 12.203; AU 6,2; albumina 2,6; HIV reagente; carga viral (CV) 25.384; CD4 540; CD8 726; HTLV não reagente; HBSAG reagente, HCV reagente; VDRL 1/128; IMF do líquido pleural não permitiu conclusão diagnóstica. Biópsia de linfonodo: LAGC ALK(-). Paciente foi a óbito antes do início do tratamento devido à progressão da doença. Caso 2: IMF, 30 anos, sexo masculino, lombalgia e abaulamento em L1-L2 havia 40 dias com irradiação para flanco D e febre intermitente. Exame físico: linfonodomegalias em regiões cervical, axilares e inguinais bilaterais, além de monilíase oral. Diminuição da sensibilidade tátil em porção lateral da coxa D e dificuldade para deambulação. Exames iniciais: HIV reagente; HCV e HBV não reagentes.

TC de coluna vertebral apresentava lesões osteolíticas que acometiam T3, L1-L2. Biópsia óssea: LAGC ALK(-). Sem dosagem inicial de CV, CD4 e CD8. Fez 6 ciclos com CHOEP com RC. Caso 3: GCF, 43 anos, sexo masculino, nódulo doloroso em região inguinal E havia 11 meses, edema em MIE, febre intermitente e perda ponderal. HIV positivo em tratamento irregular, CV < 50, CD4 178, CD8 307. Tratado para TB linfonodal sem melhora. Biópsia de linfonodo inguinal e IMH compatíveis com LAGC ALK(-). Tratado com 6 ciclos de CHOP com RC. Após 8 anos apresentou recidiva, fez 2 ciclos DHAX com progressão. Fez 4 ICE com RC e encaminhado ao TMO. **Discussão:** LCTP representam menos de 15% dos LNH em adultos ocidentais e o subtipo anaplásico é a terceira histologia mais comum e dos LAGC o ALK(-) está presente em 40% dos casos. Esse subtipo acomete pacientes entre 40 e 65 anos, com predominância masculina. Apresenta comprometimento nodal em 50% e extranodal em 20% dos casos, é incomum a apresentação óssea como no caso 2. Ao diagnóstico, cerca de 70% dos casos estão em estágio III ou IV, como relatados nos casos 1 e 2. A IMH(+) para CD2, CD3, CD5 e CD7 e CD4 é mais expressa do que CD8. CD30 deve ser (+) em todas as células tumorais e cerca de 40% dos casos tem EMA(+). PAX5, EBV e CD15 geralmente negativos. Todos os casos apresentados respeitaram esse padrão. A patogênese dos LNH no contexto da infecção pelo HIV decorre da imunodesregulação que leva à perda de controle de linfócitos T, que auxiliam no controle oncogênico. Assim, os linfomas B são mais frequentes devido à maior suscetibilidade à propagação de linfócitos B imaturos e/ou com mutações genéticas. O prognóstico do LAGC associado ao HIV é limitado, com mediana de sobrevida global de até 6 meses, e a maioria dos pacientes não consegue suportar mais do que alguns ciclos de CHOP. Esses dados destoam do caso 3, que foi tratado com 6 ciclos e ficou em remissão por 8 anos, e do caso 2, tratado com 6 CHOEP e está em RC há 8 meses. As causas mais comuns de morte é a progressão do linfoma (37%), como relatado no caso 1. **Conclusão:** Os dados apresentados mostram a importância desses relatos clínicos.

### 201 LINFOMA ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS ALK-NEGATIVO: RELATO DE CASO

Tomazini V, Monteiro CMLB, Silva JPL, Donadel CD, Terra POC, Stocco DC, Rodrigues LGF, Andrade MLL, Palma LC, Pontes LFF

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

**Introdução:** De acordo com a classificação da OMS, o linfoma anaplásico de grandes células ALK-negativo (LAGC-ALK-negativo) está incluído provisoriamente na categoria de linfomas anaplásicos de grandes células (LAGC). Esse subtipo de linfoma representa 2%-3% dos linfomas não Hodgkin (LNH) e 12% dos linfomas não Hodgkin de células T (LNH-T). A mediana de diagnóstico é de aproximadamente 54 a 61 anos. Apresenta-se clinicamente com linfonodomegalias, mas em apenas 20% dos casos observa-se acometimento extranodal. Outras características frequentes ao diagnóstico são presença de sintomas B, elevação do LDH e estágio avançado. **Relato de caso:** Paciente masculino, 48 anos, previamente hígido e sem comorbidades relatou surgimento de nodulação em axila direita havia 4 meses, inicialmente de 3 cm, indolor, sem saída de secreção ou sinais inflamatórios. Há 2 meses foi notado aparecimento de outras nodulações em regiões cervical anterior e parieto-occipital. Há um mês evoluiu com sintomas de disfagia e dispneia aos pequenos esforços, com piora em decúbito dorsal e presença de tosse seca. Durante evolução do quadro, referiu perda ponderal de 8 kg em 3 meses, equivalente a mais de 10% do peso corporal. Tomografias feitas demonstraram presença de linfonodomegalias cervicais, mediastinais e intra-abdominais, com conglomerado linfonodal em axila direita associado a áreas necróticas de tamanho 12,6 x 9,2 cm. Dessa forma, foi feita biópsia de massa axilar direita com laudo da patologia de quadro morfológico e imuno-histoquímico de infiltração de neoplasia linfóide de padrão difuso compatível com LAGC-ALK-negativo, com índice de proliferação mensurado por Ki67 de 95%. Iniciado tratamento com pré-fase com ciclofosfamida e dexametasona devido a sintomas de compressão esofágica e risco de compressão de vias aéreas superiores, seguido de terapia com esquema CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etoposídeo e prednisona). Atualmente, paciente no 3º ciclo CHOEP com resposta clínica e melhora completa da disfagia. **Discussão:** O linfoma anaplásico de grandes células ALK-negativo geralmente acomete adultos entre 54-

61 anos, apresentação com estágio inicial avançado (III ou IV), associado a sintomas B, alto *Internacional Prognostic Index* (IPI), elevados níveis de LDH e curso agressivo. A sobrevida é em torno de 30%-49% em 5 anos e é menor quando comparada com a sobrevida do linfoma anaplásico de grandes células ALK-positivo. Em relação ao tratamento, costumam responder a esquemas com doxorubicina, porém as recidivas são frequentes, com sobrevida livre de doença em 10 anos de 28%. O esquema mais usado para tratamento é CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona); porém, estudos mais recentes defendem uso de esquemas quimioterápicos mais agressivos e principalmente com associação de etoposídeo. **Conclusão:** O paciente relatado acima apresenta idade mais jovem ao diagnóstico, com quadro clínico tipicamente descrito nos estudos. Estudos mais recentes recomendam esquema quimioterápico associado ao etoposídeo, visto que o prognóstico é desfavorável. O esquema mais usado previamente, CHOP, apresenta altas taxas de recidivas. No caso relatado, paciente apresenta resposta clínica com resolução dos sintomas e redução da adenopatias, aguarda estadiamento ínterim após 3º ciclo de CHOEP para avaliar a resposta a esquema quimioterápico.

## 202 LINFOMA ANGIOIMUNOBLÁSTICO T COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: RELATO DE CASO

Fernandes ES, Scharff IC, Mendes KBM, Vicentim BS, Scharff IC, Lenzi TRG, Oliveira AN

Hospital Regional de Cacoal, Cacoal, RO, Brasil

**Introdução:** O linfoma de células T angioimunoblástico (AITL) é um subtipo raro de linfoma de células T periférico e representa cerca de 2% dos linfomas não Hodgkin (LNH). Acomete indivíduos com idade média de 65 anos e apresenta-se como doença sistêmica. O AITL pode ter a maior proporção de relatos de casos para incidência diagnóstica, quando comparado a outros subtipos de LNH, dada a variedade de apresentações peculiares e uma ampla gama de achados sorológicos. Os sintomas B e linfadenopatia são as queixas mais comuns. O lúpus eritematoso sistêmico (LES), por outro lado, apesar de uma ampla variedade de apresentações clínicas, não apresenta com frequência a linfadenopatia e quando solicitada biópsia frequentemente revela hiperplasia folicular reacional. **Objetivo:** Mostrar patologias de amplos achados clínicos e sorológicos, que se assemelham, o que dificulta a diferenciação entre ambas. A prova terapêutica pode, nesse caso, ser uma ferramenta importante. **Relato de caso:** Paciente feminina, 62 anos, iniciou quadro de febre, exantema e artralgia com deformidade articular. Ao exame físico apresentava linfonodomegalia cervical, supraclaviculares, axilares bilateral, inguinal e ilíaco. Feito sorologias que incluíram Epstein-Barr e arboviroses, todas negativas. O anatomopatológico e a imuno-histoquímica evidenciavam alguns folículos linfoides B remanescentes grandes e esparsos, sob uma malha de células dentríticas granulomatoides em meio a numerosas células T imunoexpressando CD2, CD3, CD5, CD4 (maioria) e CD 8 (minoria) e com células linfoides positiva em região paracortical pela hibridização *in situ* para o vírus Epstein-Barr, sugeriram hiperplasia atípica da zona T (paracortical); linfoma de células T angioimunoblástico; e linfoma de células T periféricas. Simultaneamente à investigação por meio de biópsia foi feita investigação para LES, devido a FAN positivo 1:320 padrão pontilhado fino denso e citoplasmático fino. Apresentou marcadores autoimunes positivos, tais como anti-DNAs 1:20 e anticardiolipina IgG e IgM, fechou-se o diagnóstico para LES com critérios clínicos e laboratoriais. Iniciada terapia para LES com metotrexato, ácido fólico, hidroxiquina e prednisona, ao qual a paciente respondeu de forma clínica satisfatória e com remissão completa dos linfonodos; encontra-se assintomática há 7 meses. **Discussão:** O AITL é subtipo raro de linfoma de células periféricas T, com prognóstico ruim. A maioria dos pacientes apresenta somente sintomas B. Neste caso, a paciente relatava sintomas B associados a artralgia, exantemas e acometimento linfonodal generalizado. Após o resultado da biópsia dos linfonodos sugerir um padrão reacional típico de doença autoimune e levando-se em conta que a AITL pode mascarar-se como um ativador imunológico e levar a testes autoimunes positivos, foi ampliado o painel autoimune. Devido ao padrão reacional na biópsia, não comum ao AITL, associado ao quadro clínico e positividade de marcadores autoimunes, foi possível diagnóstico de LES com resposta satisfatória ao tratamento proposto. **Conclusão:** O AITL é raro e per-

manece como doença agressiva com prognóstico ruim, por isso o diagnóstico precoce é importante. Devido a sua variedade clínica, o diagnóstico diferencial de doenças que cursam com padrões clínicos e laboratoriais semelhantes, como o LES, entra como critério de investigação.

## 203 LINFOMA COMPOSTO: COEXISTÊNCIA DE LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B COM LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO

Fernandes BS, Santana FM, Britto ALVL, Milito CB, Ramos DD, Portugal RD

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

**Introdução:** A ocorrência concomitante de dois subtipos distintos de linfoma em um mesmo paciente e, na grande maioria das vezes, no mesmo órgão ou tecido caracteriza o linfoma composto. Essa entidade tem aproximadamente 1%-4% de incidência e configura um desafio diagnóstico e terapêutico. É conhecida a ocorrência simultânea de linfomas não Hodgkin (LNH), LNH e LH e até de LH clássicos em conjunto com a variante nodular com predomínio linfocitário. **Objetivo:** Relatar um caso de linfoma composto – linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) + linfoma de Hodgkin (LH) – em paciente com massa mediastinal. **Material e métodos:** Foram pesquisados artigos científicos na plataforma online Pubmed, com uso dos termos “composite lymphoma”, “Hodgkin lymphoma” e “diffuse large b-cell lymphoma” e levantados dados do prontuário do paciente, internado no centro de origem deste relato (HUCFF-UFRJ). **Resultados:** Paciente de 46 anos admitido por dispnéia aos esforços, tosse seca e sintomas B, foi evidenciada massa mediastinal em TC de tórax. Os exames laboratoriais evidenciavam anemia moderada, hipocrômica e microcítica, trombocitose e LDH normal. As sorologias para HIV, HCV e HBV foram negativas. Foi feita biópsia da massa por mediastinotomia anterior, após a qual iniciou-se tratamento pré-fase (prednisona + vincristina), com melhoria importante do quadro clínico. Na análise histopatológica, foram notadas duas áreas na mesma massa com neoplasia linfóide: uma composta por um LDGCB (imuno-histoquímica CD20+) e outra compatível com LH clássico (CD30+). Feitos exames de estadiamento, a doença foi classificada como linfoma composto (LDGCB associado a um LH clássico) estágio IIEB de Ann Arbor. Foi proposto tratamento com 6 ciclos de R-CHOP e avaliação posterior de consolidação com radioterapia mediastinal. **Discussão:** O linfoma composto é uma rara entidade que compreende a existência simultânea de dois tipos histopatológicos de linfoma no mesmo paciente, nas combinações previamente citadas. Nesse grupo, ficam excluídos os casos em que se trata de um linfoma indolente associado a um linfoma de alto grau (transformação histológica). Para o diagnóstico preciso é necessária biópsia com análises morfológica, imuno-histoquímica e molecular por um patologista experiente. Entre os linfomas compostos compreendidos pela associação entre LH e LDGCB, a maioria apresenta mesma origem e relações clonais entre si. O tratamento deve ser guiado pelo linfoma de pior prognóstico, com a adição de drogas para aspectos específicos de cada linfoma. **Conclusão:** Apresentamos um caso de linfoma composto, uma oportunidade para discutir uma entidade rara que impõe desafios ao diagnóstico e terapêutico. Destacamos que existem poucos relatos de caso e escassa literatura sobre protocolos específicos de tratamento.

## 204 LINFOMA CUTÂNEO PRIMÁRIO DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B, TIPO PERNA: RELATO DE CASO

Damasceno JA, Verde ASSL, Marques MVL, Jardim ACM

Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), Volta Redonda, RJ, Brasil

**Objetivos:** Assinalar as principais características clínicas e apresentar uma conduta na abordagem sintomática de um estudo de caso relevante e pouco descrito. **Material e métodos:** Foram usados Ebooks, artigos em plataformas online. Além disso, pesquisas nas bases PubMed/Medline, Tripdatabase e Scielo, com base nos descritores consultados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no MeSH (Medical Subject Headings): “linfoma difuso de grandes células B” e “linfoma não Hodgkin”, sob um corte histórico de 2006 até 2019. **Relato de caso:** Paciente de 84 anos, sexo feminino, branca, natural e procedente de Volta Redonda. Trazida ao pronto-socorro devido a quadro inten-

so álgico em membro inferior esquerdo (MIE), associado a manifestações cutâneas com nodulações. Ao exame físico, apresentou lesões eritemato-nodulosas infiltrativas, com sinais flogísticos e extravasamento espontâneo de líquido semelhante à linfa em membro inferior esquerdo. Para fins de diagnóstico, foram usados história clínica, exames físicos e biópsia da lesão com estudo histológico e imuno-histoquímico, conforme o protocolo WHO-EORTC, 2015. O laudo do estudo histológico de retalho cutâneo demonstrou macroscopia cuneiforme que media 0,9 x 0,3 cm de superfície acastanhada. Seguido por microscopia, apresentou hiperplasia da epiderme, derme papilar densa e extenso infiltrado de linfócitos atípicos na derme reticular e profunda, em meio de estruturas arredondadas, diminutas, distribuídas na matriz celular. Com laudo final de infiltração linfocitária cutânea atípica, consistente com linfoma. O estudo imuno-histoquímico apresentou CD20+, CD79a+, bcl-2+, bcl-6- e CD10-. **Discussão:** O presente relato de caso teve como diagnóstico final linfoma cutâneo difuso de grandes células B, tipo perna (PCDLBCL-LT), do tipo primário, restrito à perna. Por ser uma rara enfermidade, trata-se de um diagnóstico difícil e tardio. Apesar de ter bom prognóstico, afeta drasticamente a qualidade de vida do paciente; destaca a importância, além de um tratamento modificador da doença, de uma abordagem sintomática eficaz. Assim, o controle álgico obteve êxito com a seguinte conduta: dipirona 1 g IV (4/4h) e tramal 100 mg IV (6/6h). De acordo com a literatura base, o diagnóstico definitivo histopatológico é dado a partir do achado de padrão infiltrado denso de grandes células, *bot-tom-heavy*, na derme e tecido subcutâneo, separados da derme por uma estreita faixa de colágeno, Zona de Grenz. Na análise imuno-histoquímica: CD20+, CD79a+, bcl-2+, bcl-6+ e geralmente CD10-. E na análise genética, expressão do gene bcl-2. Assim, foi feito o diagnóstico de PCDLBCL-LT. Epidemiologicamente, tem bom prognóstico, sobrevida média entre 89-96% em 5 anos, rara disseminação extracutânea e história natural mais indolente. As lesões apresentam aspecto nodular ou noduloinfiltrativo solitária ou múltipla, unilateral ou bilateral, sem prurido, de rápida progressão, mais comum em membro inferior distal. Para o tratamento do quadro álgico foram usados dipirona 1 g (4/4h) e tramal 100 mg (6/6h). Posteriormente, foi feito o manejo da paciente para um centro especializado oncológico, que preconiza em estádios iniciais RT seguida de QT com quatro ciclos de RCHOP. Já para estádios avançados, recomenda-se QT CHOP associada a rituximabe a cada 21 dias (RCHOP) por oito ciclos.

### 205 LINFOMA DA ZONA DO MANTO COM DELEÇÃO DO CROMOSSOMO 17P

Santos MNF, Tedde BEL, Lusvarghi JGM, Moura MMD, Silva ALJ, Camargo CR, Borges CO, Oliveira JC, Miguel CE, Buka ML

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 linfoma da zona do manto com a deleção do cromossomo 17p do Hospital de Base de São José do Rio Preto (HB-SJRP). **Metodologia:** Os dados foram obtidos de forma sistemática por meio de entrevista e revisão do prontuário, após autorização prévia da paciente. **Relato de caso:** Paciente sexo masculino, 41 anos, sem comorbidades prévias. Iniciou em dezembro de 2018 quadro de dor abdominal de moderada intensidade, associado a emagrecimento de 10 kg em 40 dias, hiporexia e constipação intestinal. Feita investigação com endoscopia, na qual foi biopsiada lesão elevada de corpo gástrico. Após resultado de biópsia e imuno-histoquímica, compatível com linfoma da zona do manto, paciente foi encaminhado para equipe de Hematologia do HB-SJRP. À admissão, encontrava-se caquético, descorado, desidratado, com abdome distendido e doloroso. Hemograma: Hb: 8,3 g/dL, Ht 24%, leucócitos 4.400/mm<sup>3</sup>, segmentados: 3.300/mm<sup>3</sup> e plaquetas 109.000/mm<sup>3</sup>. A tomografia de tórax e abdome evidenciou múltiplas massas sólidas, realce intenso e heterogêneo em retroperitônio e mesentério, envolvia estruturas arteriais e venosas, derrame pericárdico, derrame pleural e ascite; foram atribuídos ao linfoma. Optou-se por iniciar protocolo nórdico, paciente fez um ciclo de Maxi-CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) e um ciclo de HiDAC (citarabina em altas doses). Após HiDAC, evoluiu com pioria dos derrames cavitários e peritonite bacteriana espontânea (PBE), com necessidade de internação e anti-biototerapia. Devido à pioria clínica e à refratariedade ao tratamento quimioterápico, optou-se por investigar a deleção do cromossomo

17 (17p-) por FISH. Foram analisados 665 núcleos, com perda do segmento onde está localizado o gene TP53 em 1,95% dos núcleos. Após o resultado, foi iniciado protocolo Gemox (gencitabina e oxiliplatina), com melhoria clínica importante, redução das serosites e último hemograma com Hb 13,2 g/dL, Ht 40,3%, leucócitos 3.900/mm<sup>3</sup>, segmentados 2.900/mm<sup>3</sup> e plaquetas 115.000/mm<sup>3</sup>. Até o momento, aguarda resultado de exame de HLA para possibilidade de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). **Discussão:** Linfoma da zona do manto é classificado com um linfoma não Hodgkin de células B pré-centro germinativo que expressam CD5. Clinicamente, é de comportamento agressivo e mau prognóstico, incidência de cerca de 4 a 8 casos/milhão de pessoas/ano, em maior frequência em homens e brancos. Pacientes com a mutação no gene TP53 apresentam doença menos responsiva às quimioterapias-padrão. Pacientes jovens e refratários, com doença em atividade, se beneficiam do TCTH alógeno como tentativa de tratamento curativo. O TP53 é o primeiro marcador molecular de pior prognóstico na doença, é abordado em vários estudos que indicam a sua importância ao diagnóstico e planejamento do tratamento. **Conclusão:** O linfoma da zona do manto com deleção do cromossomo 17p (17p-) é um linfoma indolente de evolução agressiva que não responde aos tratamentos convencionais; são necessários então protocolos modificados e a possibilidade do TCTH.

### 206 LINFOMA DE BURKITT EM ESTÁGIO INICIAL (IA) COM REMISSÃO COMPLETA APÓS BIÓPSIA EXCISIONAL

Silva ACDS, Reis BCC, Castro LR, Rezende MA, Anunciação LHGR, Queiroz BBR, Cariello IC, Souza MM, Gama TFJ, Boechat TO

Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil

**Introdução:** O linfoma de Burkitt (LB) é um tipo de linfoma não Hodgkin altamente agressivo e raro. Classifica-se em três subtipos clínicos: BL endêmico (EBL), variante esporádica (sBL) e associado a imunodeficiência (idBL). Casos em que o LB se apresenta de forma localizada sem manifestação agressiva e sintomática são extremamente raros e têm seu diagnóstico e sua conduta terapêutica ainda mais dificultados. **Objetivo:** Descrever um caso de remissão completa de LB, comprovada através de exame físico e complementar, após biópsia excisional de linfonodo cervical, sem uso de quimioterapia ou tratamento adjuvante. O que diverge da revisão literária usada para o trabalho. **Relato de caso:** Paciente de 29 anos, masculino, sem comorbidades, deu entrada no ambulatório de Hematologia. Apresentava história de infecção de garganta com surgimento de linfonodo cervical havia 6 meses. Houve melhoria da infecção com uso de antibiótico, porém com aumento progressivo do linfonodo. Havia 4 meses da consulta fizera biópsia excisional na qual se observou massa de linfonodos com imuno-histoquímica IHQ compatível com LB, material revisado e confirmado. Encontrava-se assintomático, sem alteração de exame físico e laboratorial. Recebeu estadiamento inicial IA, optou-se por conduta expectante até a feitura do PET/CT. Foram feitas uma biópsia de medula óssea (BMO) e tomografia computadorizada (TC) sequencial que não apresentaram alterações. O PET/CT feito posteriormente foi negativo. A conduta se mantém expectante com observação de sinais e sintomas, em caso de mudança clínica compatível com evolução da doença haverá a devida intervenção. O PET/CT será repetido em seis meses e, permanecendo negativo, o seguimento será através da clínica, exames laboratoriais e controletomográfico anual. **Discussão:** A cura do LB requer QT sistêmica em todos os cenários, inclusive situações raras de doença completamente ressecada. O sucesso do tratamento resulta da introdução de QT sobretudo até 48 horas do diagnóstico. Entretanto, como houve 4 meses da feitura da IHQ até o momento da consulta, e como o paciente não apresentava qualquer sinal da doença, optou-se por não iniciar o protocolo de QT, tendo em vista a toxicidade que o tratamento poderia trazer ao paciente. O PET/CT ter tido resultado negativo reforçou a manutenção da conduta. O paciente continua mantido em observação intensiva para devida intervenção se necessário. **Conclusão:** A literatura empregada para embasamento do trabalho tem como foco o uso de QT para todos os pacientes com diagnóstico de LB. O paciente relatado tem evoluído 11 meses após o surgimento do linfonodo acometido e 9 meses após sua excisão, sem atividade de doença, sem feitura ou necessidade atual de tratamento quimioterápico.

### 207 LINFOMA DE CÉLULAS T/NK NASAL COM PESQUISA NEGATIVA PARA VÍRUS EPSTEIN-BARR: RELATO DE CASO

Madia RZ, Santos MT, Twiaschor IV, Ramos RC, Eduardo JM

Centro Universitário São Camilo, São Paulo, SP, Brasil

**Objetivo:** Descrever o caso clínico de uma paciente com linfoma de células T/NK nasal com pesquisa negativa para o vírus Epstein-Barr (EBV) na hibridização *in situ*. **Material e métodos:** Relato de caso baseado em dados da história clínica, da análise de tecidos de biópsia, de exames laboratoriais e de imagem da paciente consultados de planilhas e do livro de registros, durante o estágio da disciplina de Hematologia do curso de Medicina do Centro Universitário São Camilo. **Resultados:** Mulher de 44 anos com queixas de cefaleia progressiva à esquerda associada a dor retrorbitária, dor em maxilar e obstrução nasal unilateral com rinorreia purulenta havia quatro meses, além de sudorese excessiva e perda ponderal. Através de biópsia e imuno-histoquímica da massa nasal, diagnosticou-se linfoma de células T/NK nasal, entretanto obteve-se negatividade atípica para o EBV após hibridização *in situ*. Diante do diagnóstico, a paciente foi submetida ao tratamento quimiorradioterápico sequencial, ainda em andamento, sob o protocolo PEG-SMILE. Foram feitos dois ciclos de quimioterapia com o protocolo citado e a paciente progrediu com a doença, foi encaminhada para radioterapia. No fim dessa, está em aguardo há 40 dias para a feitura de novo PET-CT, foi encaminhada para transplante alogênico de resgate durante esse período. **Discussão:** O linfoma de células T/NK é um tipo raro de linfoma não Hodgkin. Caracteriza-se pelo acometimento extranodal das estruturas da linha média da face e tem íntima associação com a infecção pelo EBV, visto que há evidência da relação entre a infecção do EBV com a patogênese da doença. Tem maior prevalência no sexo masculino e, geograficamente, nas populações asiáticas e sulamericanas. A sintomatologia inicial é composta por sintomas como odinofagia, obstrução nasal, rinorreia e cefaleia. O diagnóstico é comumente feito através de biópsia e de estudo imuno-histoquímico, caracterizado pela expressão do marcador CD56 ou de grânulos citotóxicos. O tratamento é definido pelo estadiamento da doença e pela condição clínica do paciente, porém o linfoma de células T/NK apresenta um curso clínico agressivo e um prognóstico ruim. **Conclusão:** O relato apresenta uma paciente do sexo feminino diagnosticada com linfoma de células T/NK, uma doença rara, agressiva, mais comum no sexo masculino e altamente associada à infecção pelo EBV. Assim, além da raridade da doença, a negatividade na pesquisa pelo EBV destacada no caso também garante relevância na descrição do mesmo.

### 208 LINFOMA DE GRANDES CÉLULAS B DIFUSO (LGCB) EXTRANODAL: APRESENTAÇÃO DE CASOS

Almeida FP, Marques VEL, Nucci FM, Orlando EP, Apa AG, Santos BEFS, Mercante DR, Lusus MKP

Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

**Objetivo:** Relatar 6 casos de LGCB com apresentação extranodal que simularam processos infecciosos ou tumores sólidos. **Material e métodos:** Avaliação dos prontuários, exames histopatológicos e imagens das tomografias computadorizadas. **Resultados:** Analisamos 6 pacientes com apresentação extranodal de LGCB, 3 do sexo feminino e 3 do masculino. A mediana foi 57 anos (21-79) e os sítios primários acometidos foram, em 2 mulheres, a mama e, na outra, partes moles da região torácica. Nos homens, um caso ocorreu nas partes moles da coxa e 2 casos tiveram apresentação óssea, um no quadril e o outro no úmero distal. As 2 pacientes com linfoma na mama não apresentavam sintomas B, enquanto os pacientes restantes, sim. Todos eram HIV e HCV negativos. Apenas uma paciente apresentou infiltração da medula óssea. Quatro pacientes estavam em estágio I/II, um I/II e outra IV/BE. A IHQ mostrou 3 casos de LGCB tipo ABC e 3 GCB. Todos foram tratados com RCHOP com radioterapia localizada, com exceção da mulher com massa torácica, que faleceu. Os demais pacientes estão vivos em remissão completa. **Discussão:** O LGCB é o tipo mais frequente de linfoma não Hodgkin, representa cerca de 40% dos casos. Embora tenham quadro morfológico semelhante, os LGCB são heterogêneos do ponto de vista clínico e biológico. Habitualmente a doença se apresenta com volumosas adenomegalias e sintomas cons-

tucionais e pode se disseminar para sítios extranodais, como a medula óssea, o fígado, pulmão e sistema nervoso central. A apresentação primária extranodal é incomum, com predomínio do trato gastrointestinal, mas outros órgãos e tecidos podem ser envolvidos. Os linfomas extranodais podem simular quadros infecciosos e tumores sólidos não hematológicos, como sarcomas e carcinomas. Nos últimos 2 anos recebemos 5 pacientes com LGCB com apresentação extranodal primária e um caso em que não podemos precisar o sítio extranodal como primário, já que havia infiltração neoplásica da medula óssea. Nos dois casos de acometimento da mama a suspeita inicial foi de adenocarcinoma. Uma das pacientes foi tratada como câncer de mama, fora do nosso hospital; foi referenciada mais tarde, devido à má evolução, após nova biópsia que comprovou tratar-se de um LDGCB. O paciente com tumor na coxa apresentava massa que envolvia a pele e a musculatura, que poupava a estrutura óssea, e foi internado com a hipótese de sarcoma. O paciente com a massa no quadril apresentava lesão de partes moles, no íliaco, ísquio e púbis e também teve a hipótese inicial de sarcoma, assim como a paciente com a massa na parede torácica. O paciente com a massa no cotovelo teve suspeita de osteomielite. **Conclusão:** Apresentamos um pequeno número de casos de LGCB com apresentação extranodal primária que simularam processos infecciosos e tumores não hematológicos e ressaltamos a necessidade de valorizar a suspeita clínica de linfomas em localizações atípicas, mesmo em pacientes HIV negativos.

### 209 LINFOMA DE TECIDO LINFOIDE ASSOCIADO À MUCOSA TRAQUEAL: UM RELATO DE CASO

Campos G, Abreu MEB, Farias JSH, Lima RB, Munhoz EC

Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil

**Objetivo:** Descrever o caso de uma paciente com linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT) traqueal. **Métodos:** Revisão de prontuário e de literatura. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 57 anos, tabagista, com queixa de dispneia, estridor e perda de 5 kg em 6 meses. Tomografia cervical evidenciou lesão em traqueia circundante, de aproximadamente 2 cm, com obstrução do lúmen. Submetida a biópsia da lesão – os exames anatomopatológico e imuno-histoquímico definiram o diagnóstico de linfoma de tecido linfoide associado à mucosa. Como a paciente apresentava lesão única e restrita à traqueia, optamos por submetê-la a tratamento com radioterapia isolada. No fim do tratamento, a paciente obteve resposta metabólica completa e mantém-se em remissão 25 meses após o término da radioterapia. **Discussão:** O linfoma MALT representa o tipo mais comum de linfoma da zona marginal – grupo de linfomas originado de linfócitos B maduros pós-centro germinativo. Corresponde a 5% a 8% de todos os linfomas de células B e já foi descrito em inúmeros tecidos. O local mais frequente de acometimento é o estômago e nessa entidade há uma estrita relação com gastrite crônica induzida pela infecção por *H. pylori*. Outros sítios comuns incluem anexos oculares, pele, glândulas salivares e pulmão. Na maioria dos casos, há uma relação com inflamação crônica local que resulta em acúmulo de tecido linfoide extranodal. Linfomas MALT na parede traqueal são raros e a maior parte dos dados disponíveis baseia-se em relatos de casos. Provavelmente a raridade dessa neoplasia relaciona-se com a escassez de tecido linfoide na traqueia. Em um estudo que envolveu 75 pacientes com linfoma MALT não gástrico, apenas um tinha acometimento traqueal primário. O quadro clínico depende do acometimento do lúmen traqueal e pode assemelhar-se a sintomas de doença pulmonar obstrutiva crônica – inclui dispneia, tosse, estridor e sibilância. A maioria dos pacientes apresenta-se em estágios precoces, dado o caráter indolente desse linfoma. Existem dados insuficientes acerca do prognóstico e não existem diretrizes específicas quanto ao manejo de linfoma MALT traqueal. As opções terapêuticas incluem cirurgia desobstrutiva, radioterapia, quimioterapia, imunoterapia com anticorpos monoclonais anti-CD20, injeção local de etanol e implante de stent endotraqueal temporário. O tratamento pode ser feito separadamente ou em combinação. **Conclusão:** O linfoma MALT traqueal é extremamente raro, mas deve ser suspeitado na ocorrência de sintomas recorrentes respiratórios. Uma vez que não há ensaios clínicos randomizados focados no acometimento traqueal primário, a decisão terapêutica deve ser individualizada.

## 210 LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B ALK POSITIVO: CARACTERÍSTICAS DE UMA DOENÇA RARA E AGRESSIVA

Barbosa LGR, Nascimento MCAD, Mascarenhas CF, Santos JS, Garcia MM, Castanhel CD, Souza ABC, Mattos ER, Higashi M

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

**Objetivo:** Descrever um caso de linfoma difuso de grandes células B ALK positivo com avaliação dos aspectos clínicos, epidemiológicos e discussão sobre o tratamento. **Material e métodos:** Relato de caso por meio de coleta de dados do prontuário de paciente atendido e acompanhado no Hospital Amaral Carvalho. **Resultados:** Paciente de 53 anos, havia 10 meses com linfonodomegalia inguinal esquerda, com aumento progressivo, evoluiu com massa volumosa nessa localização (10 x 12 cm) associada a importante edema de membro inferior esquerdo, dor local e limitação para as atividades diárias (ECOG 2). À tomografia computadorizada, identificada lesão expansiva em abdome inferior, com invasão do assoalho pélvico e da musculatura adutora da raiz da coxa esquerda e acometimento de região posterior de bexiga e lise de ísquia esquerdo, além de múltiplas linfonodomegalias mediastinais, supraclaviculares, peitorais e axilar à esquerda, retroperitoneais e retrocraurais com uretero-hidronefrose à esquerda. O anatomopatológico de biópsia da lesão foi compatível com linfoma difuso de grandes células B ALK positivo (LDGCB ALK+) – (imunohistoquímica apresentado: ALK+, CD45+ fraco, EMA+, CD138+, CD20-, CD79a-, CD3-, CD30-). Estadiamento de Lugano por PET-CT (Deuville 5a) foi IV e IPI ajustado para idade, alto risco. Indicado protocolo HyperCVAD seguido de consolidação com transplante de medula óssea (TMO) autólogo. **Discussão:** O linfoma difuso de grandes células B é uma entidade heterogênea, que corresponde a 25% dos casos de linfoma não Hodgkin. O LDGCB ALK+ corresponde a menos de 1% dos casos de LDGCB, é raro. Há predomínio masculino (5:1). É uma doença agressiva, a maioria dos pacientes (60%) apresenta linfonodomegalia generalizada e estádios avançados (III e IV) ao diagnóstico. Não parece estar associado à imunossupressão prévia. Geralmente tem um padrão difuso que envolve células imunoblásticas ou plasmablasticas, expressa marcadores de células B diferenciadas/plasmáticas, inclusive CD38, CD138, MUM1 e VS38c. O antígeno epitelial de membrana (EMA) é tipicamente positivo, com expressão aberrante de CD4 em metade dos casos. A maioria dos casos carrega a t(2;17)(p23;q23), com fusão dos genes CTLC (*clathrin heavy-chain gene*) e ALK. O diagnóstico diferencial inclui linfoma anaplásico de grande células (ALCL) ALK+ (tem o rearranjo NPM-ALK). Como não apresenta a expressão de CD20, é impossível refutar que o comportamento biológico e a resposta ao tratamento com R-CHOP são diferentes em relação ao LDGCB CD20 positivo, com sobrevida global média de 11 meses em alguns trabalhos, apresenta menor sobrevida global e maior taxa de recidiva. **Conclusão:** O LDGCB ALK+ é uma doença rara e agressiva, com peculiaridades do comportamento biológico que determinam uma alta cinética celular. A apresentação ao diagnóstico, na maioria dos casos, se faz em estádios mais avançados. O diagnóstico correto é difícil, porém de extrema importância, pois seu prognóstico é pior quando comparado ao LNHGCB CD20+, ou ALCL ALK+, com recidivas frequentes e refratariedade. Devem ser feitos estudos que confirmem se tratamentos mais intensivos, como CODOX-M/IVAC, EPOCH e HyperCVAD, são necessários, assim como papel da consolidação com TMO autólogo.

## 211 LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B COM ACOMETIMENTO DE VULVA: RELATO DE CASO

Donadel CD, Monteiro CMLB, Stocco DC, Silva JPL, Terra POC, Tomazini V, Rodrigues LGF, Souza GCO, Garibaldi PMM, Palma LC

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

**Introdução:** O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é definido como uma neoplasia de células linfoides B de médio ou grande porte com um padrão de crescimento difuso. Constitui o tipo mais comum de linfomas não Hodgkin, corresponde a cerca de 25%-30% dos casos. Os pacientes podem apresentar doença nodal ou extranodal, até 40% dos casos podem se apresentar com acometimento extranodal exclu-

sivo em estágios iniciais. Virtualmente qualquer localização extranodal pode estar primariamente envolvida. **Objetivo:** Relatar um caso raro de LDGCB com acometimento extranodal primário do trato genital feminino. **Relato de caso:** MANB, sexo feminino, 81 anos, com quadro de sangramento vaginal havia 20 dias e dor em região vulvar, sem febre, perda de peso ou sudorese noturna associadas. Ao exame físico, apresentava lesão ulcerada em região de lábio menor à esquerda. O anatomopatológico da biópsia da lesão evidenciou infiltração por neoplasia linfóide de padrão difuso, constituída por células grandes, com núcleo ovalados, continham um ou mais nucléolos visíveis com áreas de ulceração e tecido de granulação. O estudo imuno-histoquímico relevou positividade das células neoplásicas para CD20, BCL-6, MUM-1 e negatividade para CD10, foi compatível com o diagnóstico de LDGCB subtipo célula B ativada segundo o algoritmo de Hans. A biópsia de medula óssea não evidenciou sinais de infiltração neoplásica e as tomografias de estadiamento evidenciaram acometimento de linfonodos em cadeia ilíaca externa bilateralmente com maior massa de 4,2 x 1,7 cm. Dessa forma, a paciente ficou com estadiamento final IE segundo a classificação de Ann Arbor. De acordo com o *International Prognostic Index* (IPI), a paciente foi classificada como de baixo risco e está atualmente em tratamento quimioterápico com esquema R-MINI-CHOP. **Discussão:** São escassos os trabalhos que envolvem LDGCB com acometimento vulvar. Isso se dá pois apenas 1,5% dos linfomas não Hodgkin (LNH) têm acometimento do trato genital feminino em estágios iniciais (IE ou IIE), eles são anatomicamente relacionados na seguinte ordem de prevalência: ovário (49%), útero (29%), trompas de falópio (11%), vagina (7%) e vulva (4%). O LDGCB é o subtipo mais comum de LNH identificado no trato genital feminino e especificamente na vulva, representa 8 dos 29 casos relatados até 2015. Segundo revisão de casos, essa condição afeta mulheres com média de 58 anos com distribuição bimodal (entre 25 e 43 anos e entre 61 e 79 anos) e apresentação clínica inicial de ulceração, aumento de massa, prurido ou eritema. O tratamento dos LDGCB vulvares pode ser feito por meio de excisão cirúrgica, radioterapia, quimioterapia isodamente ou em combinação com radioterapia, sem estudo que comprove superioridade de uma intervenção em relação às outras. Em geral os pacientes têm boa resposta inicial ao tratamento. **Conclusão:** Os LDGCB localizados no trato genital feminino são raros, principalmente por se tratar da região vulvar, e os estudos sobre o tema são escassos, constituem-se basicamente em relatos de casos, séries de casos e revisões da literatura. É importante o conhecimento dessa patologia pelos ginecologistas, patologistas e hematologistas, os quais muitas vezes podem subdiagnosticar a doença. Seriam necessários estudos para comparação dos tipos de tratamento instituídos e comprovação de superioridade.

## 212 LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B CONCOMITANTE A TUMOR FIBROSO SOLITÁRIO EM MEDIASTINO: RELATO DE CASO

Pereira GC, Salenave MF, Andrade MLL, Silva BGPP, Silva DJ, Martins MMC, Souza GCO, Chahud F, Palma LC, Clé DV

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

**Objetivo:** Relatar um caso de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) concomitante a tumor fibroso solitário (TFS) em mediastino. **Material e métodos:** Serão descritos o quadro clínico e os exames complementares conforme revisão de prontuário. **Relato de caso:** Mulher, 20 anos, previamente hígida, apresentou quadro de prurido generalizado e refratário durante 3 meses. Evoluiu com tosse seca, dispneia, dor em hemitórax direito, febre diária e sudorese noturna persistentes por 4 semanas quando procurou atendimento médico e fez radiografia de tórax, que mostrou alargamento de mediastino. Foi encaminhada para serviço de referência, onde fez tomografia de tórax que confirmou massa em mediastino anterior que media 12,4 x 8,0 x 4,5 cm e conglomerado linfonodal em mediastino posterior que media 8,5 x 4,8 x 7,2 cm, envolviam os vasos da base, traqueia, brônquios-fontes e causavam atelectasia compressiva do pulmão direito. Foi submetida a biópsia guiada por tomografia com resultado inconclusivo. Feita mediastinoscopia para obtenção de melhor amostra, anatomopatológico mostrou lesão constituída por células fusiformes com núcleos alongados, dispersas em estroma colagenoso, com imunohistoquímica positiva para vimentina, CD34, BCL-2, CD99, 1A4 e

negativa para CD20, CD3, CD30, ALK e TdT, compatível com TFS. Paciente foi encaminhada ao serviço de oncologia para avaliação. Entretanto, antes de iniciar tratamento específico, evoluiu com linfonodomegalia em região cervical e pioria dos sintomas respiratórios. Foi feita biópsia excisional do linfonodo cervical, que evidenciou neoplasia linfóide de padrão difuso, constituída por células grandes, com nucléolo evidente e áreas de necrose, com imuno-histoquímica positiva para CD20, CD30, MUM-1 e negativa para CD3, CD4, CD8, CD10, CD34, ALK, BCL-2 e c-MYC, com índice de proliferação avaliado pelo Ki67 de 70%, compatível com LDGCB, subtipo células B ativadas pelo algoritmo de Hans. Estratificação de risco mostrou estágio II de Ann Arbor e baixo risco pelo *International Prognostic Index*. Foi iniciada pré-fase com prednisona e vincristina seguida de quimioterapia com esquema R-CHOP. Após feita de III ciclos, reestadiamento interm por tomografia indicou progressão de doença em mediastino e região cervical, hepatoesplenomegalia inédita e surgimento de linfonodomegalia em abdome e pelve. Feita nova biópsia de lesão mediastinal, que confirmou persistência de ambas as neoplasias (TFS e LDGCB). Mantinha sintomas constitucionais e prurido. Escalonado tratamento para quimioterapia de resgate com esquema R-DHAP, considerando que o linfoma correspondia à lesão mais sintomática. Entretanto, paciente evoluiu com insuficiência respiratória por compressão de vias aéreas inferiores após feita do primeiro ciclo, necessitou de intubação orotraqueal e evoluiu para óbito devido a complicações infecciosas. **Discussão:** O TFS é uma neoplasia mesenquimal rara originada do tecido conjuntivo subseroso, com comportamento geralmente benigno e tratamento cirúrgico. Não há relatos na literatura de coexistência dessa entidade com LDGCB. Neste caso, observamos uma evolução agressiva de ambas as neoplasias, com refratariedade do componente LDGCB à quimioterapia de primeira linha e resgate. **Conclusão:** Trata-se de uma situação incomum de difícil manejo clínico e com evolução desfavorável apesar da terapia adequada.

### 213 LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B PRIMÁRIO DE ÚMERO DISTAL: UMA APRESENTAÇÃO ATÍPICA

Ramos LHA, Vale MR, Azevedo LGC, Reckziegel DA, Ribeiro RBF, Caio ABS

Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

**Objetivo:** Relatar caso de paciente atendida no IHBDF com LDGCB com lesão primária em cotovelo direito. **Material e métodos:** Revisão de literatura e de prontuário de paciente em seguimento no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal. **Relato de caso:** Paciente do gênero feminino, 58 anos, apresentou massa em cotovelo direito percebida em outubro de 2018, causava restrição de movimento, foi acompanhada inicialmente em serviço de ortopedia e reumatologia. Feita biópsia após tratamento com anti-inflamatório sem resposta e aumento progressivo da lesão em fevereiro de 2019, com diagnóstico anatomopatológico de LDGCB, confirmado em exame de imuno-histoquímica: BCL 2 negativo; BCL 6 positivo, CD 10 e CD 20 positivos, Ki67-90%. Paciente admitida no serviço de Hematologia e Hemoterapia do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal em abril de 2019. Sorologias negativas e tomografias para estadiamento de doença não evidenciaram outros sítios acometidos, foi feito diagnóstico de lesão primária de osso. Paciente segue em protocolo de quimioterapia, com esquema R-DA-EPOCH, quatro ciclos já feitos. Evoluiu com regressão total da massa em cotovelo e braço direitos, retorno do movimento articular e aguarda exames de controle da doença. Após término de quimioterapia, será considerada radioterapia consolidativa e será feito seguimento da paciente para avaliar recidiva. **Discussão:** Linfomas primários são aqueles originários em sítios confinados e não inseridos em contexto de doença sistêmica. O linfoma primário de osso é uma condição rara e geralmente tem seu diagnóstico adiado pela possibilidade de diagnóstico de outras lesões ósseas primárias. No osso, é responsável por aproximadamente 4% das lesões malignas e até 7% dos linfomas não Hodgkin extranodais. O LDGCB é o principal representante dos primários de osso, porém os ossos longos são os sítios mais acometidos, o fêmur é o principal. Além disso, ilíaco e coluna vertebral podem ser atingidos. Relatamos um caso de paciente com LDGCB primário de osso com apresentação atípica, que teve seu diagnóstico retardado por investigação de doença reumatológica e outras doenças primárias de osso. **Conclusão:** Apesar de evento raro, LDGCB deve ser con-

siderado como diagnóstico diferencial de lesões ósseas, ainda que em apresentações atípicas, uma vez que se podem gerar dúvidas e atraso no diagnóstico.

### 214 LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B RICO EM CÉLULAS T/HISTIÓCITOS COM CARACTERÍSTICAS DO LINFOMA DE HODGKIN DE PREDOMÍNIO NODULAR LINFOCITÁRIO: RELATO DE CASO

Peruzini GA, Queiroz BBR, Cariello IC, Boechat TO

Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil

**Objetivos:** Descrever um caso de diagnóstico desafiador de um linfoma com características do linfoma de Hodgkin de predomínio nodular linfocitário (LHPNL) e linfoma B rico em células T/histiócitos (LBRCT/H); distinguir os dois subtipos por meio das características clínicas, morfológicas e evolução durante o tratamento. **Material e métodos:** Foram coletados dados por meio da anamnese, exame físico, exames complementares e fotografias do paciente. Para discussão do caso, foi feito levantamento bibliográfico através do PubMed e Lilacs. **Relato de caso:** Paciente de 38 anos, sem comorbidades, compareceu ao Ambulatório com queixa de linfonodomegalias generalizadas havia 4 anos associadas a emagrecimento de cerca de 20 kg, sudorese noturna, febre ocasional e massa inguinal direita. Ao exame, presença de massa bulky em região inguinal direita de 28 cm, edema ipsilateral e presença de linfonodos axilares bilaterais. Medula óssea normocelular, sem infiltração tumoral, tomografia computadorizada (TC) de tórax com linfonodomegalias mediastinais e hilares, TC de abdome evidenciou múltiplos nódulos hepáticos, linfonodomegalias e conglomerados intracavitários e em retroperitônio e bulky na região inguinal direita. A biópsia linfonodal inguinal direita evidenciou linfonodo com proliferação monomórfica difusa de linfócitos pequenos entremeados por focos de necrose. A imuno-histoquímica revelou linfonodo com proliferação de células grandes e atípicas em meio a numerosos pequenos linfócitos T e histiócitos, com imunoexpressão de marcadores B, positivos para CD20, PAX-5, CD79a e OCT-2, CD-45, BCL-6, BCL-2 e MUM-1. Como o histopatológico e o estudo imuno-histoquímico não puderam diferenciar entre LHPNL em LBRCT/H, o caso foi conduzido como LBRCT/H devido à apresentação clínica avançada, refletia o caráter agressivo da doença. **Discussão:** O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia maligna rara de células B, que se apresenta, na maioria dos pacientes, como linfadenopatia supradiaphragmática. Duas entidades distintas da doença foram definidas, os LH clássicos (LHC) e o incomum LHPNL. O LHPNL corresponde a 5% de todos os LH, é caracterizado por um padrão de crescimento nodular ou nodular difuso com grandes células neoplásicas linfo-histiocíticas ou variantes das células de Reed-Sternberg. No que diz respeito à transformação para o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), um levantamento feito por Yang et al. mostrou que 3-6% dos LHPNL irão se transformar em um LDGCB de caráter agressivo ou podem apresentar simultaneamente um LHPNL e um LDGCB. Os LDGCB têm algumas variantes, como o LBRCT/H, que tem semelhanças morfológicas e imunofenotípicas com o LHPNL. No paciente do presente estudo, através dos achados histopatológicos e imuno-histoquímicos, houve dificuldade de diferir entre LHPNL e LBRCT/H. Assim, as manifestações clínicas predominaram, uma vez que o paciente em questão apresentou doença avançada e agressiva, mais compatível com LBRCT/H. **Conclusão:** É importante o conhecimento científico sobre a possível transformação do linfoma LHPNL em LBRCT/H, já que isso pode alterar o curso e a escolha do tratamento.

### 215 LINFOMA DO MANTO BLASTOIDE EM PACIENTE PORTADOR DE DOENÇA MIELOPROLIFERATIVA CRÔNICA

Soares TS, Casas PHFDCL, Soares JSS, Martins NNN, Viera FCL, Nascimento JMTPD

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

**Objetivos:** Relatar uma forma atípica de linfoma de manto em paciente portador de doença mieloproliferativa crônica (DMPC) JAK-2 positivo. **Material e métodos:** Relato de um caso de paciente portador de DMPC que evoluiu com doença linfoproliferativa crônica. **Relato de caso:** Paciente de 85 anos, diagnosticado com DMPC não especificada