

imunofenotipagem de líquor. Alguns estudos associam a DEM a algumas mutações moleculares (NPM1, FLT3), marcadores de citometria de fluxo (CD56) e morfologia mielomonocítica ou monocítica. Em nosso estudo, nenhum desses fatores foram significativamente associados a DEM, mas cabe ressaltar que os testes para NPM1, FLT3 e CD56 foram adicionados à rotina diagnóstica somente a partir de 2019, então apenas 8, 87 e 92 pacientes foram testados respectivamente para cada um desses exames. São relatadas na literatura várias anomalias genéticas associadas à DEM, como t(8,21), inv(16), t(8;17), trissomia do cromossomo 8, monossomia 7, além de cariótipo complexo, não identificamos em nossa série de pacientes uma relação entre alterações cariotípicas e DEM, mas 78 pacientes não tinham cariótipo disponível ou teve exame com ausência de crescimento em cultura. A sobrevida global não foi significativamente diferente ao comparar pacientes com DEM e o restante da população do estudo, semelhante a outros dados da literatura. **Conclusão:** Nosso estudo trouxe dados sobre DEM na população brasileira, assunto onde há poucas publicações. Nosso estudo não encontrou relação entre DEM com piora da sobrevida global, mas a maioria dos pacientes da nossa série era de risco adverso, fazendo com que a DEM não tivesse efeito prognóstico adverso independente.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.581>

AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA, HEMATOLÓGICA E IMUNOFENOTÍPICAS DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL

T Callai, CC Astigarraga

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: A leucemia mieloide aguda (LMA) é a leucemia aguda mais comum em adultos, e representa cerca de 80% dos casos neste grupo, aumentando a sua incidência com a idade. O objetivo deste estudo é determinar o perfil dos pacientes portadores de leucemia mieloide aguda diagnosticada em um hospital terciário no sul do Brasil. **Material e métodos:** O presente estudo é uma coorte retrospectiva do período de janeiro de 2011 até dezembro de 2021, sendo incluídos 220 pacientes com LMA, tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com idade acima de 18 anos. **Resultados e discussão:** Nessa população, a idade mediana de acometimento por LMA foi de 56 anos, sendo mais comum no sexo feminino (54,5%) e etnia caucasiana (92,7%). 24,5% dos casos eram secundários à síndrome mielodisplásica e o subtipo mais comum foi LMA Promielocítica (21,3%), seguido da LMA monocítica (15%). Conforme a classificação da European LeukemiaNet, 11 pacientes apresentaram risco favorável, 97 pacientes risco intermediário e 112 pacientes risco adverso. 84 (38,8%) apresentaram cariótipo normal, 78 (35,5%) pacientes apresentaram cariótipo sem crescimento ou ausência do mesmo ao diagnóstico, 11 (5%) cariótipo complexo, 18 (8,2%) com translocação (15,17), 4 (1,8%) com inversão do 16 e

2 (0,9%) translocação 11q23. A mediana de leucócitos foi 10.770/mm³, hemoglobina 7,7 g/dL, plaquetas 36.000/μL e de blastos na medula óssea foi de 63%. Em relação aos protocolos de tratamento, a quimioterapia intensiva foi realizada em 141 (64,1%), quimioterapia de baixa intensidade 19 (8,6%) e terapia de suporte já ao diagnóstico foi de 60 (27,3%). Dos pacientes submetidos a quimioterapia intensiva, 90 (40,9%) apresentaram remissão, 37 (16,8%) foram refratários ao tratamento inicial e direcionados para terapia de resgate e 93 (42,3%) já definidos para tratamento paliativo. 33 pacientes foram submetidos a transplante de medula óssea. Dos pacientes totais, 165 (75%) foram a óbito e 55 (25%) estão vivos até o momento. A mortalidade em pacientes com idade maior ou igual a 60 anos foi de 95,7% e nos pacientes com menos de 60 anos foi de 60,3%. A maior causa de óbito em 108 (65%) foi infecciosa, de etiologia bacteriana. A sobrevida global dos pacientes em 24 meses foi de 30%. Em conformidade com a literatura, o subtipo de LMA mais frequente foi a promielocítica, a raça mais acometida foi a branca, a idade acima de 60 anos foi fator prognóstico desfavorável, ser do sexo feminino e ter realizado TCTH foram fatores que afetaram positivamente a sobrevida e a principal causa de morte foi a sepse. Diferente de outros estudos, o sexo feminino foi o mais acometido na nossa coorte e a idade média de acometimento foi menor. **Conclusão:** A maior parte dos resultados obtidos corroboram com dados da literatura e contribuem para o conhecimento e melhor manejo dos pacientes, a fim de melhorar a assistência da população portadora de LMA.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.582>

RELATO DE CASO: LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA COM HIPERCALCEMIA

MF Pereira^a, LM Prestes^a, IM Almeida^a,
LM Pinheiro^a, LF Proença^a, MFGM Fernandes^a,
MS Klaus^a, NB Zeni^a, PSS Pilau^a,
CF Diefenbach^b

^a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Complexo Hospitalar Astrogildo de Azevedo (HCAA), Santa Maria, RS, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) consiste na proliferação exacerbada de células B ou T imaturas, cujo clone maligno origina-se na medula óssea ou no sistema linfático. Os sintomas clássicos decorrem da infiltração medular por células neoplásicas e pela supressão de linhagens hematopoiéticas. No entanto, complicações raras como a hipercalcemia secundária a LLA podem ocorrer. **Relato de caso:** Paciente masculino, 58 anos, encaminhado para avaliação hematológica devido à plaquetopenia severa. Em abril de 2024, apresentou febre intermitente e tremores, sendo diagnosticado com dengue na UBS de Santa Rosa-RS, com contagem plaquetária de 87.000/μL. O tratamento foi com manejo sintomático. Em maio, retornou com adinamia, fraqueza, dor torácica, perda de peso e dor lombar, associadas a plaquetopenia (57.000/μL) e anemia severa (Hb 6,0 g/dL), necessitando de hidratação intravenosa e transfusão de hemácias. Após alta hospitalar, o

paciente retornou apresentando dispneia, dor torácica, palidez, melena e inapetência. Uma endoscopia digestiva alta revelou úlceras e gastrite, tratadas com pantoprazol. Com a persistência dos sintomas, foi readmitido em junho no Hospital de Caridade Astrogildo de Azevedo (HCAA) com piora da anemia e plaquetopenia ($33.000/\mu\text{L}$), além de adenopatia cervical bilateral ao exame físico, recebendo nova transfusão de hemácias. Durante esta internação, foi diagnosticada hipercalemia secundária, com níveis séricos alcançando $11,5 \text{ mg/dL}$. Durante o período de investigação hematológica no HCAA, a análise da medula óssea revelou uma população clonal de linfócitos B com imunofenótipos aberrantes. O paciente também apresentou perda de peso, totalizando 17 kg durante o período. Iniciou-se então o esquema de quimioterapia de indução HYPER-CVAD e Pamidronato 90 mg EV para redução da carga tumoral e correção da hipercalemia. Atualmente, no 14º dia de indução do tratamento, o paciente apresenta pancitopenia severa (Leucócitos 100 e 10% de blastos), sem febre, com diminuição das adenopatias cervicais. **Discussão:** A hipercalemia na LLA é um evento raro, possivelmente decorrente da produção ectópica de proteínas relacionadas ao paratormônio (PTHrP) pelas células leucêmicas, aumento da reabsorção óssea e liberação de cálcio, ou secreção de citocinas que estimulam os osteoclastos. Em adultos, a incidência de LLA é menor, com um aumento gradual em idosos. A hipercalemia também é uma complicação rara na LLA e associada a um prognóstico desfavorável. A hipercalemia no sistema neurológico, pode causar confusão mental, letargia e, em casos mais severos, coma. No trato gastrointestinal, provoca náuseas, vômitos, constipação, dor abdominal e anorexia. Nos rins, a sobrecarga renal pode resultar em nefrocalcinose e insuficiência renal aguda e, também, causar sintomas como poliúria e polidipsia. No sistema cardiovascular, pode resultar em hipertensão, arritmias e redução da contratilidade miocárdica. O sistema musculoesquelético pode apresentar dor óssea intensa e muscular, além de aumento do risco de osteoporose e fraturas. Outros sintomas menos comuns, mas ainda relevantes, incluem prurido e alterações no humor, como depressão e ansiedade. Essas manifestações adicionais ressaltam a complexidade e a gravidade da hipercalemia em pacientes com LLA. **Conclusão:** A hipercalemia na LLA é uma complicação rara e grave, exigindo diagnóstico e tratamento rápidos para evitar danos sistêmicos severos e potencialmente fatais.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.583>

PIM447, UM INIBIDOR PAN-PIM QUINASE EM COMBINAÇÃO COM VENETOCLAX EXERCE UMA POTENTE ATIVIDADE ANTITUMORAL NO NICHOS DA MEDULA ÓSSEA

FM Roversi ^{a,b}, MLP Bueno ^a, SS Mariano ^c, FS Niemann ^a, ASS Duarte ^a, A Bastos ^a, NG Amor ^a, I Santos ^a, JA Yunes ^c, STO Saad ^a

^a Centro de Hematologia e Medicina Transfusional (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Department of Surgery Division of Transplantation, Emory University, Atlanta, Estados Unidos

^c Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brasil

Objetivos: Embora a terapia da leucemia mieloide aguda (LMA) tenha registado progressos na última década, a recaída continua a ser o maior desafio terapêutico. As Pim quinases regulam a proliferação e sobrevivência celular e inibem a apoptose ativando vias anti-apoptóticas, como a BCL2, conferindo um pior prognóstico em pacientes com LMA e contribuindo para a recidiva da doença. Portanto, direcionar especificamente as quinases PIM é uma estratégia para o tratamento da LMA. Dessa forma, investigamos os efeitos de um novo inibidor da Pan-PIM quinase, PIM447 (Novartis), em células leucêmicas e exploramos a combinação de PIM447 e Venetoclax, um quimioterápico inibidor de BCL2. **Métodos:** Células mononucleares (CMs) da medula óssea (MO) de pacientes com LMA e doadores saudáveis (HD) e linhagens de leucemia (OCI-AML3, MOLM-13) foram tratadas com PIM447 e as taxas de apoptose foram avaliadas. A eficácia do PIM447 foi testada em um ensaio organotípico de microscopia, usando CMs de MO de AML cocultivadas com células estromais mesenquimais (MSCs) em meio AIMV-10% FBS e $1,5 \text{ mg/mL}$ de colágeno I. Em um modelo xenográfico, camundongos NSG leucêmicos (Molm-13-GFP) foram tratados com PIM447 (2 mg/kg) por 5 dias e medula óssea, sangue periférico e baço foram coletados. A expressão das proteínas BCL2, MCL1 e BCLXL foi avaliada por citometria de fluxo. Cocultura de células estromais mesenquimais (MSCs), células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) e células (Molm-13) foi realizada em um sistema 3D. O pacote Synergy Finder em R foi usado para análises de sinergia. **Resultados:** O tratamento aumentou em 57% as taxas de apoptose nas CMs de MO leucêmicas ($p < .05$) e em 91% linhagens celulares ($p < .0001$) sem modular as células HD. No modelo organotípico, PIM447 inibiu a viabilidade de células leucêmicas de modo dose-dependente. Para validar estes resultados, camundongos leucêmicos (Molm-13-GFP) foram tratados com PIM447, o qual reduziu em 60% ($p < 0,05$) as células leucêmicas na MO, no sangue periférico e no baço. Para explorar a aplicabilidade do PIM447 para terapia combinatória, linhagens leucêmicas foram tratadas com PIM447 e/ou Venetoclax. O tratamento combinado elevou em 90% as taxas de apoptose ($p < .0001$) e diminuiu em 60% os níveis das proteínas anti-apoptóticas BCL2, BCLXL e MCL1 ($p < .0001$). A combinação produziu uma interação aditiva entre ambos os inibidores (Bliss, ZIP, Loewe, HAS, pontuações de sinergia < 10 e > -10). Em um modelo de nicho da MO, o tratamento com PIM447 inibiu em 70% a proliferação de células Molm-13 ($p > .0001$) e em 17% blastos de pacientes com LMA ($p > .05$), sendo mais potente quando combinado com Venetoclax (Molm13: redução de 90% , $p < .0001$; blastos: redução de 60%). **Conclusão:** Nossos resultados indicam que o PIM447 possui potente atividade citotóxica contra células leucêmicas, tornando-o um candidato promissor para terapia direcionada em LMA. A combinação sinérgica com um inibidor de BCL2 permite superar a resistência conferida pelo microambiente da medula óssea, abrindo novas perspectivas para o tratamento dessa doença. **Apoio:** FAPESP 2017/21801-2, 2019/25247-5, 2021/05320-0; CNPq 303405/2018-0.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.584>