

SNC em 20-71% dos casos, leptomeníngea e/ou parenquimatosa, porém estima-se que apenas 2% sejam sintomáticos. A infiltração oral também é rara, sendo mais comum na apresentação inicial da doença. **Descrição do caso:** Homem, 66 anos, notou linfocitose ($26.240/\mu\text{L}$) em exames de rotina. Imunofenotipagem (IF) de sangue periférico apresentava 67.5% ($23.368/\mu\text{L}$) de linfócitos com expressão de CD5, CD20, CD23, CD200 e Kappa, confirmando diagnóstico de LLC em agosto de 2019, Rai 2/Binet B, sem critérios de tratamento. Em dezembro de 2024 apresentou pneumonia por Sars-Cov-2 com necessidade de internação, além de linfonodomegalias, esplenomegalia (22.5 cm), citopenias (Hb 11.9 g/dL; plaquetas $99.000/\mu\text{L}$) e perda ponderal de 10kg. Indicado tratamento da LLC e realizado perfil mutacional: IGHV (imunoglobulina de cadeia pesada) não mutado e FISH com deleção do 17p e Tp53 positivo (VAF 8%, 18%, 23%). Enquanto aguardava início do tratamento, apresentou nova internação em maio de 2025 por choque séptico, com piora das citopenias (Hb 9.8 g/dL, plaquetas $64.000/\mu\text{L}$) e lesões infiltrativas em gengiva, compatíveis com infiltração por LLC em biópsia. Na internação evoluiu com sonolência, sendo realizada Ressonância Magnética (RM) de Crânio sem alterações, porém IF do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) evidenciou 3% linfócitos B compatíveis com LLC. Iniciado Rituximab e dexametasona na urgência e, posteriormente, Zanubrutinibe em julho de 2025. **Conclusão:** O caso relatado apresentou progressão da LLC com infiltração gengival e de SNC, que são manifestações raras e de difícil diagnóstico visto amplo espectro clínico (cefaleia, disfunção cognitiva, déficits neurológicos e paralisia de nervos cranianos). Não há relação entre a infiltração do SNC e sexo, idade, estadiamento, tempo de evolução ou alterações citogenéticas de alto risco, como deleção do 17p ou 11q. Dados de Strati et al. (2016) podem sugerir que há maior risco para infiltração de SNC na LLC IGHV não mutado (67% vs. 33%, $p=0,04$), como do paciente relatado. O diagnóstico é através de RM de Crânio e LCR com IF, sendo a biópsia reservada para diferencial ou suspeita de transformação para linfoma agressivo. A média de latência dos sintomas é de 2.6 anos, com sobrevida global média de 10 meses. Dados quanto ao envolvimento da cavidade oral são escassos e em geral ocorrem em paralelo com manifestações sistêmicas, além da maioria apresentar concomitante infiltração do SNC. Não há consenso quanto ao tratamento neste cenário, sendo opção as drogas com penetração na barreira hematoencefálica: metotrexato, citarabina, rituximab, venetoclax e inibidores da Tirosina Quinase de Bruton (iBTK). O uso de quimioterapia intratecal é eficaz em eliminar as células da LLC, porém com altas taxas de recidiva. Nos casos de alto risco molecular, é preferível uso de iBTK contínuo, como Zanubrutinibe, sendo ainda mais indicado no contexto de infiltração de SNC. A investigação do SNC é mandatória frente a alterações neurológicas ou infiltração cutânea/gengival. A estratificação de risco pelo perfil mutacional auxilia na escolha do tratamento, sendo o iBTK contínuo recomendável para doenças de alto risco mutacional com infiltração de SNC, porém ainda não há consenso.

ID - 3443

INTEGRAÇÃO DE CITOMORFOLOGIA E CITOMETRIA DE FLUXO NO DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE RICHTER

TT Takao, BN Rhein, YH Maekawa, DC Daniel, MCdA Silva, MV Goncalves, AF Sandes

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Síndrome de Richter (SR) corresponde à transformação da leucemia linfocítica crônica (LLC) em um linfoma agressivo, mais frequentemente linfoma difuso de grandes células B (LDCBG). Essa evolução está associada a rápida deterioração clínica, refratariedade ao tratamento convencional e sobrevida global significativamente reduzida. O diagnóstico precoce exige integração de dados clínicos, morfológicos, imunofenotípicos e, quando disponíveis, genéticos. A avaliação do sangue periférico e da medula óssea pode evidenciar alterações morfológicas sugestivas, enquanto a imunofenotipagem por citometria de fluxo permite caracterizar mudanças no perfil antigênico das células B, diferenciando SR da LLC clássica e de outros subtipos de neoplasias linfoproliferativas. **Objetivos:** Descrever de forma detalhada as características morfológicas do sangue periférico e/ou medula óssea, bem como o perfil imunofenotípico obtido por citometria de fluxo, em uma série de cinco casos de SR diagnosticados em nosso serviço, discutindo achados que auxiliam no diagnóstico diferencial. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo descritivo, envolvendo cinco casos de SR confirmados entre maio de 2007 e maio de 2025. As amostras analisadas incluíram sangue periférico ($n=1$), medula óssea ($n=3$) e linfonodo ($n=1$). Foram analisadas lâminas de sangue periférico e medula óssea, com descrição do tamanho celular, padrão nuclear, cromatina, nucléolos e basofilia citoplasmática. A imunofenotipagem foi realizada por citometria de fluxo multiparamétrica, incluindo marcadores de linhagem B (CD19, CD20, IgM, IgD), marcadores associados à LLC (CD5, CD23, CD200), marcadores de ativação/proliferação (CD38, FMC-7) e de diferenciação (CD10). Alterações citogenéticas foram registradas quando disponíveis. **Resultados:** A coorte foi composta por três pacientes do sexo feminino e dois do sexo masculino, com idades entre 45 e 91 anos (mediana de 61 anos). Morfológicamente, observou-se substituição da população de linfócitos pequenos típica da LLC por células grandes, com nucléolos evidentes e citoplasma moderadamente basofílico. A imunofenotipagem revelou linfócitos com moderado a elevado tamanho celular e expressão intensa de CD19, CD5 (5/5) e CD200 (2/2), perda de CD23 em dois casos, expressão elevada de CD20 em 1 caso e expressão moderada de CD79b em dois casos. O CD38 foi positivo em três casos, FMC-7 em um, e CD10 esteve ausente em todos. Houve restrição de cadeia leve em todos os casos (três kappa, dois lambda). Dois pacientes apresentaram cariótipo alterado, incluindo um com cariótipo altamente complexo (76~87 cromossomos) e múltiplas perdas cromossômicas, deleções e isocromossomo 17q; outro apresentou cariótipo normal. **Discussão e conclusão:** Os achados desta série confirmam padrões já descritos na literatura:

perda de marcadores típicos da LLC, como CD23 e CD79b, associada ao ganho de expressão de marcadores de ativação (CD38) e aumento da intensidade de CD20, configurando um fenótipo mais agressivo. A correlação morfológica reforçou a importância da análise citológica para confirmar a suspeita de transformação, especialmente em amostras de medula óssea, onde a infiltração pode ser focal. A presença de cariótipo complexo, como observado em um caso, está associada a pior prognóstico e maior resistência terapêutica. Este estudo ressalta que a integração de dados morfológicos e imunofenotípicos é fundamental para o diagnóstico rápido da SR, permitindo o início precoce de regimes terapêuticos adequados para linfomas agressivos, com impacto potencial na sobrevida.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104367>

ID - 1346

LEUCEMIA DE LINFÓCITOS GRANDES GRANULARES (LGL): UM DIAGNÓSTICO DE EXCLUSÃO EM CITOPENIAS CRÔNICAS

JO Nielson, E Kososki, ET Saito, FF Camargo, ABD Manduca, DAG Eguez, AL Stollenwerk, MS Pastori, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini (HTEJZ), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A LGL é uma neoplasia linfóide rara associada a citopenias, doenças autoimunes e esplenomegalia. Pode se confundir com síndrome mielodisplásica (SMD) ou falência medular. Relatamos o caso de uma paciente com diagnóstico prévio de SMD, cuja evolução refratária levou à investigação de LGL. **Descrição do caso:** Mulher, 58 anos, portadora de fibromialgia, foi encaminhada ao serviço de hematologia em 2024 para seguimento de SMD R-IPSS baixo risco diagnosticada em 2021. Apresentava histórico de politransfusões, com melhora da dependência transfusional após introdução de eritropoetina e ciclosporina em 2023 em serviço externo. Avaliação medular revelou biópsia de medula óssea (BMO) normocelular, com hipoplasia da série granulocítica, hiperplasia eritroide e megacariocítica com maturação preservada, sem alterações relevantes em cariótipo e negatividade para clone HPN. NGS e imunofenotipagem (IFT) com painel de SMD/neoplasias mieloides não detectaram mutações relevantes. Hemograma com anemia, leucopenia (inversão da relação linfócito/neutrófilo), plaquetopenia e ausência de linfócitos atípicos. Não preenchia portanto critérios para SMD ou anemia aplástica. Propedêutica reumatológica negativa para síndrome de Felty e artrite reumatoide, apesar de antecedente de eritema nodoso. A persistência da leucopenia, associada à dificuldade de contagem diferencial adequada, motivou investigação para LGL. A IFT de sangue periférico revelou células T CD3++, CD45++, CD2+, CD7+, CD57+, TCR γ CB1+ e a medular confirmou painel compatível com LGL clonal. Diante dos achados, foi solicitado estudo molecular de clonalidade para TCR γ / β e iniciado tratamento com metotrexato oral, ainda aguardando desfecho clínico. A LGL é uma neoplasia linfoproliferativa rara (0,2/milhão), caracterizada por

expansão clonal de linfócitos T CD8⁺ ou células NK. Frequentemente associada a doenças autoimunes, é considerada interseção entre inflamação crônica, autoimunidade e proliferação clonal. Apresentação inclui neutropenia, infecções recorrentes, esplenomegalia discreta, anemia e, raramente, sintomas B. O diagnóstico, majoritariamente de exclusão, é confirmado por citometria de fluxo de sangue periférico com imunofenótipo típico (CD3⁺, CD8⁺, CD57⁺, TCR⁺ para LGL-T e CD3⁻, CD56⁺, CD16⁺, CD57⁺ para LGL-NK), PCR para clonalidade de TCR e detecção de mutações em STAT3, presentes em aproximadamente 40% dos casos. Essa mutação está associada à ativação contínua da via JAK/STAT, inibição da apoptose, produção de citocinas inflamatórias e manifestações autoimunes. O tratamento é indicado em neutropenia grave e citopenias com necessidade transfusional recorrente. A primeira linha inclui metotrexato oral, especialmente eficaz em casos com mutação STAT3. Ciclosporina pode ser usada isoladamente ou em combinação. Ciclofosfamida é opção em casos refratários, devido risco de mielossupressão. Terapias-alvo emergentes incluem inibidores de JAK (ruxolitinib, tofacitinib), anticorpo monoclonal (alemtuzumab), inibidores de proteassoma (bortezomib, ixazomib) e anticorpos anti-CD2 (siplizumab). **Conclusão:** Este caso ilustra a importância da investigação diagnóstica ampla e estruturada nas citopenias refratárias, destacando a LGL como entidade rara, frequentemente subdiagnosticada, porém com implicações clínicas relevantes e opções terapêuticas específicas.

Referência:

Ullah F, Markouli M, Orland M, Ogbue O, Dima D, Omar N, et al. Large granular lymphocytic leukemia: clinical features, molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Cancers* (Basel). 2024;16(4):1307. doi:10.3390/cancers16041307.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104368>

ID - 3046

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA B COM TRANSFORMAÇÃO PARA LEUCEMIA PRÓ-LINFOCÍTICA B: PRESENÇA DE INCLUSÕES AUER-LIKE E MONOCITOSE ESPÚRIA

RGC Goiato, L Rissi, FdO Moraes, DdS Leme, CEdS Marçal, AF Pedrão, GPS Mota, LB Zerlotti, LGR Dadamos, A Gaidukas, MIG da Silva, ABGF de Mattos, HL Neto, CE Katayama, TCF dos Santos

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

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é caracterizada pela proliferação de linfócitos B maduros clonais. O diagnóstico se dá a partir da detecção de linfocitose > 5000 persistente, associada a achados morfológicos e imunofenotípicos específicos. Entretanto, alguns fatores podem dificultar o diagnóstico correto: alterações morfológicas não tipicamente relacionadas à série linfocitária, tais como presença de inclusões citoplasmáticas Auer-like, e/ou interpretações equivocadas do hemograma automatizado. Bastonetes de Auer (BA) são inclusões citoplasmáticas típicas de blastos