

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

mieloides (BM). No entanto, inclusões semelhantes a BA podem, raramente, ser observadas em células não mieloides, como linfócitos, especialmente em contextos de neoplasias hematológicas complexas. Adicionalmente, o hemograma automatizado utiliza a citometria de fluxo (CF) acoplada a análise óptica para classificar os leucócitos, medindo simultaneamente o tamanho celular, a complexidade citoplasmática e a fluorescência emitida após marcação de ácidos nucleicos. A partir desses parâmetros, as células são agrupadas conforme seu perfil físico-químico. Quando células neoplásicas apresentam características semelhantes às de outras populações, como pró-linfócitos (PL) com perfil próximo ao de monócitos, podem ocorrer erros de classificação, resultando em contagens incorretas no hemograma. **Descrição do caso:** Paciente feminina, 74 anos, hígida, encaminhada ao Hospital de Base de São José do Rio Preto-SP para investigação de linfocitose ($50.000/\mu\text{L}$) persistente há três meses. A imunofenotipagem por CF de sangue periférico (SP) confirmou o diagnóstico de LLC B. Na ocasião, paciente não apresentava critérios para tratamento, mantendo acompanhamento clínico-laboratorial. Após seis meses, novo hemograma evidenciou manutenção da linfocitose associada à evolução para monocitose ($70.000/\mu\text{L}$). Diante do achado, procedeu-se à revisão morfológica da lâmina de SP, que revelou 90% de células de tamanho intermediário, intermediária relação núcleo-citoplasma, cromatina frouxa, nucléolo central proeminente (algumas com múltiplos nucléolos) e inclusões citoplasmáticas alongadas, fortemente coradas, semelhantes a BA — características compatíveis com PL ou, menos provável, BM. Foi solicitada nova CF, que confirmou tratar-se de linfócitos B clonais, afastando hipótese de LMA. Constatou-se, ainda, que a monocitose reportada no hemograma era falsa, decorrente de interpretação equivocada do analisador automatizado. Em equipamentos baseados no scattergram de fluorescência $\times$ complexidade, PL podem ser erroneamente classificados como monócitos, pois apresentam maior conteúdo de RNA (maior fluorescência) e citoplasma mais abundante e complexo (maior complexidade) que linfócitos maduros, deslocando-se para a região ocupada por monócitos no gráfico. Portanto, os dados morfológicos e imunofenotípicos sugerem transformação de LLC B para Leucemia Pró-Linfocítica B. **Conclusão:** Este caso ilustra um achado morfológico raro: inclusões citoplasmáticas semelhantes a BA em linfócitos de LLC. Embora clássicas da linhagem mielóide, tais inclusões já foram descritas em doenças linfoproliferativas. A ocorrência simultânea da classificação equivocada dessas células como monócitos no hemograma automatizado reforça a importância da revisão manual da lâmina e da integração entre morfologia, CF e parâmetros automatizados para o diagnóstico correto. Reconhecer esses achados evita diagnósticos errôneos, como LMA concomitante, e direciona o manejo apropriado.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.104369>

ID - 1783

LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA REFRATÁRIA: QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS?

JSC Silva, GLS Cordeiro, FF Nobrega,
VCM Sousa, ADS Jesus, ECP Sousa, LF Alves,
LLR Matos, LKA Rocha

Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é a neoplasia hematológica mais comum em adultos nos países ocidentais, com curso clínico heterogêneo. Nas últimas décadas, o tratamento evoluiu com a incorporação de agentes que atuam na via do BCR e na proteína antiapoptótica BCL-2. Ainda assim, os casos refratários seguem como um desafio, exigindo abordagem individualizada e criteriosa. **Objetivos:** Este estudo visa apresentar um panorama das principais estratégias terapêuticas na LLC refratária, destacando os critérios que norteiam a escolha do tratamento. **Material e métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura na base MEDLINE, abrangendo os últimos cinco anos. Foram utilizados os seguintes descritores: (chronic lymphocytic leukemia OR CLL) AND (refractory OR relapsed) AND (treatment OR therapy). A busca resultou em 691 artigos, dos quais foram selecionados 23 que abordaram diretamente a terapêutica para os casos refratários. Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas e estudos prospectivos. **Resultados:** A análise dos estudos evidenciou que os inibidores covalentes da tirosina quinase de Bruton (BTKi) prolongam a sobrevida livre de progressão (SLP) em pacientes com LLC refratária, inclusive nos de maior risco. Observou-se SLP de 78,4% com zanubrutinibe versus 65,9% com ibrutinibe aos 24 meses ($p = 0,0024$). Entre os BTKi, ibrutinibe, acalabrutinibe e zanubrutinibe se destacam, com perfis distintos de toxicidade: por exemplo, o ibrutinibe está associado a uma incidência de fibrilação atrial de 10,1%, em comparação a 2,5% com zanubrutinibe ou acalabrutinibe ($p = 0,001$), mas mantendo eficácia semelhante. Outra opção relevante tem sido o antagonista da proteína BCL-2 venetoclax, usado em associação ao anticorpo monoclonal anti-CD20 rituximabe. Além de prolongar a SLP, essa combinação tem alcançado altas taxas de remissão mínima residual indetectável, com 62% contra 13% ($p < 0,0001$). Contudo, os riscos de neutropenia e síndrome de lise tumoral necessitam ser considerados. Inibidores da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), como idelalisibe e duvelisibe, também apresentam eficácia, com SLP mediana de 22,9 meses, mas seu uso tem sido limitado pela toxicidade imunomediada. O sequenciamento ideal depende da linha prévia de tratamento, comorbidades e opções ofertadas ao paciente. Na falha ou intolerância ao BTKi, o venetoclax tem sido considerado a escolha natural subsequente; no entanto, se este falhar, outro BTKi da nova geração pode ser uma opção razoável.