

podem evoluir com desenvolvimento de neoplasias linfoides em paralelo ou decorrente de consequências do tratamento, como por exemplo linfomas associados ao uso de inibidores de JAK2. De maior raridade seria o desenvolvimento de um quadro de linfoma composto (duas doenças linfoproliferativas concomitantes com histologias distintas) em um mesmo paciente com histórico de neoplasia mieloproliferativa Ph-negativo. Apresentamos o caso de paciente masculino de 81 anos com história de policitemia vera (PV) diagnosticada há 3 anos, em piora clínica e laboratorial significativa nos últimos seis meses com perda ponderal de 10 kg, sudorese noturna, esplenomegalia, linfocitose de sangue periférico e linfonodomegalias cervical e axilar. Durante investigação, exame de medula óssea evidenciou evolução da policitemia vera para mielofibrose pós-policitemica. Perfil de mutações genéticas realizadas em sangue periférico mostrou mutações dos genes JAK2, ASXL1 e SRSF2, um perfil genético altamente sugestivo do diagnóstico de mielofibrose pós-PV. Paciente também apresentava mutações nos genes GNAS (possivelmente presente em PV e em mielofibrose) e TP53 (frequentes em neoplasias linfoides e mais raramente em MF). A análise morfológica revelou linfócitos com vilosidades citoplasmáticas, e imunofenotipagem de sangue periférico confirmou doença linfoproliferativa de linfócitos B, sugerindo linfoma esplênico da zona marginal quando levado em conjunto os dados de morfologia (linfócitos vilosos, maduros e pequenos, com cromatina compactada e citoplasma escasso) e de imunofenotipagem (CD11c+, CD20+, CD22+, CD79b+, IgM+, CD5-, CD10-, CD103-). Biópsia de medula óssea reiterou o diagnóstico de linfoma esplênico da zona marginal, ao mostrar nódulos linfoides paratrabeculares com marcação de linfócitos B por imunohistoquímica, além de fibrose medular e alteração de linhagem mieloide e megacariocítica que indicavam o quadro de mielofibrose. Em exame de PET-CT realizado, foi notada captação intensa por SUV em linfonodos cervicais e axilares (SUV 23,7). Biópsia linfonodal mostrou tratar-se de linfoma de Hodgkin clássico, variante rica em linfócitos, com positividade para CD30 e negatividade para CD20 em imunohistoquímica. Trata-se portanto de paciente com diagnóstico de mielofibrose pós-policitemia vera que desenvolveu linfoma composto (linfoma de Hodgkin e linfoma esplênico da zona marginal). A associação dos dois subtipos de linfoma encontrados já foi relatada na literatura, porém nunca a sua associação com doença mieloproliferativa. Discutiremos neste relato a abordagem diagnóstica frente a presença concomitante de 2 ou mais neoplasias hematológicas e possíveis abordagens terapêuticas.

Palavras-chave: Policitemia vera; Mielofibrose; Linfoma de Hodgkin; Linfoma de zona marginal esplênico; Linfoma composto.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.200>

200

Deregulation of bone marrow eicosanoids in essential thrombocythemia and primary myelofibrosis patients



J.G. Cominal^{a,b}, M.C. Cacemiro^{a,b}, C.A. Sorgi^a, L.H. Faccioli^a, L.L. Figueiredo-Pontes^{b,c}, F.A. Castro^{a,b}

^a Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) are clonal disease classified as myeloproliferative neoplasms. These diseases exhibits hyperproliferation of megacaryocyte lineage, apoptosis resistance, oncoinflammation, hematopoiesis deregulation and hematopoietic stem cell niche modifications, including bone marrow fibrosis. Eicosanoids are a group of bioactive lipids derived from 20-carbon polyunsaturated essential fatty acids which can act as signaling molecules modulating the regulation of hematopoiesis. Eicosanoids can also contribute to carcinogenesis and chronic inflammation. **Aims:** to evaluate eicosanoids levels in bone marrow plasma from healthy individuals (HI), ET and PMF patients. To determine eicosanoids profiles of each group correlating with blood count parameters. **Subjects and methods:** Bone marrow plasma samples from 10 ET (median age = 56 years [31 – 77], 1 man and 7 women), 8 PMF (median age= 68.5 years [58-80], 5 men and 3 women) patients, and 8 HI (median age= 36.5 years [19-72], 4 men and 4 women) were enrolled in this study. Samples were collected at Ribeirão Preto Medical School Hospital (HC-FMRP-USP, Ribeirão Preto, Brazil). The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto. Eicosanoids quantification and analysis of 8 mediators (AA, 5-HETE, 11-HETE, 12-HETE, 15-HETE, 15-OXO-ETE, EPA and TXB2) was performed by high performance liquid chromatography. Blood count parameters were obtain from the volunteers medical records which includes red blood cell count (RBC), white blood cell count (WBC), hemoglobin concentration (HB) and platelets count (PLT). **Results:** Higher levels of 5-HETE were demonstrated in ET ($p = 0.0058$) and PMF ($p = 0.0141$) patients compared to HI. Comparisons between diseases showed elevation of 15-HETE in ET compared to PMF patients ($p = 0.0271$), and decreased concentration of 12-HETE in ET compared PMF patients ($p = 0.0500$). Eicosanoids profile reveals disease-relevant mediators (>50% of group individuals categorized as high producers). Five mediators (5-HETE, 11-HETE, 12-HETE, 15-HETE and 15-OXO-ETE) were considered important in ET group, while in

PMF group only AA was relevant. The HI group exhibits only low producers for analyzed mediators. The correlation analysis between eicosanoids levels and blood count parameters showed many positive correlation in PMF group, including 11-HETE and WBC ($p = 0.0415$, $r = 0.6667$) and PLT ($p = 0.0322$, $r = 0.6946$); 12-HETE and RBC ($p = 0.0481$, $r = 0.6429$), WBC ($p = 0.0002$, $r = 0.9762$) and PLT ($p = 0.0086$, $r = 0.8264$); 15-HETE and WBC ($p = 0.0184$, $r = 0.7619$) and PLT ($p = 0.0065$, $r = 0.8383$); EPA and HB ($p = 0.0357$, $r = 0.7326$); 15-OXO-EET and RBC ($p = 0.0147$, $r = 0.7785$), WBC ($p = 0.0351$, $r = 0.6826$), HB ($p = 0.0378$, $r = 0.6707$) and PLT ($p = 0.0086$, $r = 0.8193$). The ET group exhibits only one positive correlation between 15-HETE and PLT ($p = 0.0075$, $r = 0.7576$). **Conclusions:** Our results demonstrated that ET and PMF patients show deregulation in eicosanoids biosynthesis. The eicosanoid profile differ among analyzed groups, and ET exhibits higher number of disease-relevant mediators. Taken together, these results suggest that eicosanoids are relevant for MPN and had the potential to contributes to some MPN pathogenesis as the oncoinflammation, hematopoiesis deregulation and bone marrow fibrosis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.201>

201

DESAFIOS NO DIAGNÓSTICO DE MIELOFIBROSE: UMA REVISÃO NARRATIVA



V.R.S. Junior^a, A.Q.M.S. Aroucha^b, V.M.

Chagas^a, M.E.G. Rocha^a, L.G. Carvalho^a,

M.C.B. Correia^a, M.F.H. Costa^{a,b}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

A mielofibrose se caracteriza por ser uma das doenças mieloproliferativas com BCR-ABL negativo, apresentando manifestações clínicas e laboratoriais bastante diversas e heterogêneas, o que dificulta a acurácia de diagnósticos precoces e instituição de tratamentos eficientes que diminuam a morbimortalidade dos pacientes acometidos. Geralmente, acomete pacientes idosos, que apresentam sinais e sintomas de anemia, leucopenia e ou plaquetopenia. Os achados laboratoriais são abrangentes mediante utilização de hemograma, mielograma, biópsia de medula óssea, avaliações moleculares (JAK-2^{V617F}, MPN e CALR) e genéticas que determinam prognóstico e estratificação de risco para início do tratamento aos portadores da doença. Mesmo em centros especializados em hematologia, ainda há a dificuldade em se alcançar um diagnóstico fidedigno da doença, uma vez que se faz necessário patologistas treinados no diagnóstico de doenças hematológicas, além da necessidade de reagentes laboratoriais e corantes como a reticulina que facilitem a abordagem diagnóstica. E este diagnóstico é condição primordial para que as novas modalidades terapêuticas possam ser utilizadas com melhores resultados, como é o caso dos inibidores de janus kinase (ruxolitinibe e fedratinibe), bem como indicação precisa e precoce de pacientes que possam ser submetidos a transplante alógênico de medula óssea. Outro fator de grande importância para o diagnóstico é o reconhecimento

e a experiência em se diagnosticar a faser pré fibrótica da doença, que muitas vezes precede todas as características clínicas e faz com que o atraso no diagnóstico traga prejuízo clínico e de intervenções terapêuticas efetivas para estes pacientes. Deduz-se que idealmente os serviços terciários de hematologia, deveriam compreender em seus recursos laboratoriais, próprios ou terceirizados, pessoal e equipamentos com insumos devidamente destinados e com expertise no diagnóstico da mielofibrose que ainda é tão escasso e demorado no Brasil.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.202>

202

DESCONTINUAÇÃO DE INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE NA PRÁTICA CLÍNICA: RELATO DE QUATRO CASOS



C.C. Isoppo, A.G.O. Braga, H.V.S. Chaves, G.O. Duarte, M.T. Delamain, K.B.B. Pagnano

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

A introdução dos inibidores de tirosinoquinase (ITK) mudou profundamente a evolução natural da leucemia mieloide crônica (LMC), permitindo que os pacientes tenham expectativa de vida semelhante à população geral. Mais de 85% dos pacientes tratados com ITK atingem resposta citogenética completa e 40% alcançam resposta molecular profunda (RMP). Contudo, o uso desta classe de drogas não é isento de reações adversas potencialmente graves, que podem levar à necessidade de suspensão ou troca do tratamento. As recomendações do European LeukemiaNet 2020 para o tratamento LMC destacam que a descontinuação do tratamento pode ser considerada se a RMP sustentada for atingida, conforme critérios estabelecidos. Relatamos quatro casos de pacientes que apresentaram toxicidades graves e necessitaram suspender o uso dos ITK. Três deles mantiveram RMP (RM 4.0 ou menor) e um necessitou retornar a terapia devido à perda da resposta hematológica. Todos os pacientes apresentavam transcritos BCR-ABL mensuráveis. Após a suspensão do tratamento foi feito o monitoramento dos transcritos BCR-ABL com PCR quantitativo a cada 1 ou 2 meses no primeiro ano e posteriormente a cada 3 meses após o segundo ano. O primeiro caso trata-se de um paciente do sexo masculino com diagnóstico de LMC aos 53 anos, tendo feito uso de Nilotinibe 800 mg ao dia por nove anos. Estava em RMP por cinco anos quando apresentou, em ultrassom doppler de vigilância, estenose carotídea unilateral. Mantém, ainda assim, RMP há três anos até o último seguimento. O segundo trata-se de um paciente do sexo feminino, que diagnosticou LMC em 1999, aos 63 anos, e iniciou o uso de Imatinibe 400 mg ao dia em 2000. A paciente obteve transcritos BCR-ABL indetectáveis com o tratamento, mas não apresentava RMP sustentada em todos os exames. Apresentou quadro de anemia sintomática grau 4 e teve a terapia suspensa em 2010, porém evoluiu com perda da resposta molecular após três meses da interrupção, e da resposta hematológica cinco meses após. Pela intolerância ao ITK usado até então, optou-se pela troca por Nilotinibe, na dose de 400 mg ao dia, mantendo resposta molecular